

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1912-1913. — N° 80

É T U D E
HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE
DES
E F F E T S P R O D U I T S S U R L ' O V A I R E
P A R L E S R A Y O N S X

T H È S E

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Avril 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Antoine LACASSAGNE

Né le 29 Août 1884, à Villerest (Loire).

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon,

Moniteur des Travaux pratiques d'Histologie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4. RUE GENTIL, 4

—
Avril 1913



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553411_0002

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1912-1913. — N° 80

É T U D E
HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE
DES
EFFETS PRODUITS SUR L'OVAIRE
PAR LES RAYONS X

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Avril 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Antoine LACASSAGNE

Né le 29 Août 1884, à Villerest (Loire).

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon,

Moniteur des Travaux pratiques d'Histologie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4. RUE GENTIL, 4

—
Avril 1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOTEN.
J. COURMONT ASSESSEUR

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.
PIERRET, BEAUVISAGE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BARD
Clinique ophtalmologique		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants	}	ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale	}	LÉPINE (J.)
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie	}	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	}	HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie	}	MOREAU
Physiologie		GUIART
Pathologie interne	}	TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT
Anatomie pathologique	}	MORAT
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée	}	LESIEUR
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène	}	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		COURMONT (P.)
Pharmacologie	}	LACASSAGNE
		COURMONT (J.)
	}	PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,
Pathologie externe	VALLAS,
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Propédeutique urologique	GAYET,	—
Déontologie et médecine professionnelle	ETIENNE MARTIN,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
REGAUD	ETIENNE MARTIN	BRETIN	MOURIQUAND
COMMANDEUR	LAROYENNE	LERICHE	ARLOING (F.)
GAYET	VORON	THÉVENOT	GUILLEMARD
NEVEU-LEMAIRE	NOGIER	TAVERNIER	PIERY, ch.
PATEL	LATARJET	CADE	SAVY, ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. RENAUT, *Président* ; REGAUD, *Assesseur* ;
MM. COMMANDEUR, et NOGIER, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

J. ROLLET (1824-1894)

Chirurgien en Chef de l'Antiquaille.

Ce travail a été fait au laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie de la Faculté de Médecine de Lyon.

Je remercie M. le professeur Renaut de m'avoir admis au nombre de ses élèves ; je lui resterai très reconnaissant du bienveillant intérêt qu'il m'a témoigné pendant les quatre années passées dans son laboratoire.

M. le professeur agrégé Regaud a été pour moi un maître excellent et très autorisé ; après m'avoir indiqué le sujet de ce travail, il a sans cesse participé à son exécution. Je le prie de croire à ma reconnaissance et à mon affectueux attachement.

Je ne saurais oublier les chefs de service dont j'ai été l'externe ou l'interne dans les hôpitaux de Lyon : MM. Poncet, Bonnet, Weill, Vallas, Roque, Mollard, J. Courmont, P. Courmont, Nové-Josserrand, Lyonnet, Nicolas, Villard, Teissier, Commandeur.

J'adresse également mes remerciements à mes professeurs de licence à la Faculté des Sciences.

ETUDE HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

DES EFFETS PRODUITS SUR L'OVAIRE

PAR LES RAYONS X

INTRODUCTION

Les résultats de nombreuses recherches expérimentales doivent faire considérer désormais l'emploi des rayons X comme une méthode nouvelle et féconde pour l'étude de la morphologie et des fonctions de certains tissus et organes.

L'action de ces rayons s'exerce en effet avec une électivité si délicate à l'égard de certaines cellules — respectant l'une d'elles alors que sa voisine est détruit, ralentissant seulement le travail de certaines autres, annihilant définitivement ou temporairement au point de vue fonctionnel certains groupes d'éléments — qu'ils opèrent une véritable dissection microscopique.

Partant de ce fait, bien établi par de nombreux travaux, que les follicules de l'ovaire sont particulièrement radiosensibles, nous avons abordé nos recherches expérimentales avec l'espoir de détruire électivement dans cet organe certains éléments, tout en ménageant certains autres, afin d'observer les dissocia-

tions histologiques et physiologiques consécutives à ces destructions partielles.

Nous pensions que la propriété de « cytocausticité élective » des rayons permettrait d'introduire dans la structure de l'ovaire un élément de variation expérimental, susceptible de jeter un jour nouveau sur les problèmes encore pendants de l'histologie et de la physiologie de cet organe.

La complexité structurale de l'ovaire, qui réunit au moins trois tissus glandulaires différents et variables, est la cause des incertitudes qui obscurcissent encore des questions importantes de sa physiologie, malgré les progrès accomplis depuis quelques années. Mais s'il est possible de pousser assez loin la dissociation tissulaire grâce aux rayons X et d'isoler intégralement telle ou telle autre formation, l'étude d'animaux convenablement irradiés pourra sans doute apporter quelques précisions sur les fonctions respectives de ces parties constituantes et sur leurs relations avec le reste de l'appareil génital, comme l'ont pensé déjà ANCEL, BOUIN et VILLEMIN (1906).

A cause aussi de cette multiplicité d'éléments différents par leur origine, leur âge, leur stade évolutif ou fonctionnel, et réunis cependant dans un même organe, l'ovaire apparaît comme un objet très favorable à l'étude des lois qui régissent la radiosensibilité et la radiorésistance des cellules. On sait que, selon BERGONTÉ et TRIBONDEAU (1906), les rayons X agiraient avec d'autant plus d'intensité sur les cellules, que l'activité reproductrice de celles-ci serait plus grande, que leur devenir karyokinétique serait plus long, que leur

morphologie et leurs fonctions seraient moins définitivement fixées. Ces lois, dont la démonstration définitive serait fondamentale, trouvent-elles ici leur confirmation et peuvent-elles s'appliquer à l'ovaire, comme elles semblent s'appliquer à d'autres organes ou tissus ?

On sait encore qu'on a voulu étendre à la thérapeutique humaine gynécologique l'emploi des rayons X, et cherché à obtenir la stérilisation roentgénienne des ovaires, comme traitement de certaines affections générales (ostéomalacie) ou locales du système génital (fibromes utérins surtout). D'après l'idée directrice de cette méthode, les résultats obtenus seraient subordonnés à la destruction ou à la modification des glandes à sécrétion interne de l'ovaire. Par conséquent, la justification de ces traitements doit découler des résultats histologiques et physiologiques fournis expérimentalement par l'étude d'ovaires traités par les rayons X.

On voit, par les considérations qui précèdent, que de nouvelles recherches sur un tel sujet, malgré le nombre des travaux antérieurs, peuvent encore être fertiles.

Tous ces problèmes visés par la radiothérapie de l'ovaire ne sont qu'un côté particulier de cette nouvelle branche de la biologie, déjà si féconde, la radio-physiologie. Les résultats, pour être fructueux, impliquent la nécessité d'une collaboration intime de deux techniques et de deux disciplines, physique et histologique, et, conséquemment, la nécessité d'une double compétence. C'est dans cet esprit qu'une voie expéri-

mentale nouvelle a été ouverte, depuis une huitaine d'années, par des chercheurs, histologistes et physiiciens associés, parmi les premiers desquels, en France, nous devons citer MM. BERGONIE et TRIBONDEAU, REGAUD et NOGIER, et leurs collaborateurs.

M. REGAUD, se plaçant plus spécialement au point de vue de l'histologie expérimentale, a déjà fait servir les rayons X à l'étude de plusieurs tissus et organes. Ce furent d'abord ses recherches, entreprises avec la collaboration initiale de BLANC, puis de DUBREUIL, sur les effets de la radiothérapie des testicules, organes dont la structure, très bien connue, et la radiosensibilité, habituellement exquise, font, en quelque sorte, les meilleurs réactifs des effets cytocaustiques des radiations. Ensuite, MM. NOGIER et REGAUD, vérifiant l'application à la matière vivante des lois de l'absorption et de la filtration des rayons, connues pour la matière brute, découvrirent les particularités des effets biologiques des rayons X durs sélectionnés, sur le testicule, la peau, etc. En même temps, au laboratoire d'histologie de la Faculté de médecine de Lyon, les investigations s'étendaient au thymus (REGAUD et CRÉMIEU), au tube digestif (NOGIER, REGAUD et LACASSAGNE), pour ne parler que des travaux déjà publiés.

M. REGAUD a bien voulu nous faire collaborer à cette œuvre en ce qui concerne l'ovaire. Tel est le sujet du présent travail, qui est aussi beaucoup le sien.

CHAPITRE PREMIER

COUP D'OEIL

SUR L'HISTOGENÈSE ET LA STRUCTURE GÉNÉRALE DE L'OVAIRE DES MAMMIFÈRES

Il serait intéressant de rapporter ici les variations qu'ont subies au cours de ces dernières années, nos connaissances sur la structure de l'ovaire; mais le grand nombre des travaux publiés et la complexité du sujet rendraient cet historique hors de proportion avec la question bien limitée que nous voulons exposer. Des recherches contemporaines ont en effet complètement rajeuni ce chapitre d'histologie. Nous nous bornerons à résumer ce qu'il importe d'en savoir pour la compréhension de nos recherches.

I. ORGANOGENÈSE ET HISTOGENÈSE DE L'OVAIRE

Une première période dans le développement embryologique des glandes génitales est commune au testicule et à l'ovaire; c'est le stade indifférent, pen-

dant lequel il est impossible de discerner le sexe futur de l'individu.

Une deuxième période distingue l'une de l'autre les glandes sexuelles mâle et femelle, chacune évoluant avec des modalités propres.

1° Stade indifférent. — On sait que les glandes sexuelles prennent naissance par différenciation d'une partie très limitée à la région dorsale de la cavité coelomique, de chaque côté de l'attache du mésentère, sur le bord interne du corps de Wolff. En ce point, aux cellules aplaties de l'endothélium coelomique se substituent des cellules plus volumineuses et bien différentes. Leur multiplication donne naissance à un épaissement allongé et pluristratifié auquel WALDEYER attacha le nom d'*épithélium germinatif*, il repose sur un stroma mésenchymateux, ébauche de tissu conjonctif, et la prolifération simultanée des deux tissus détermine le pli génital qui devient éminence génitale circonscrite par l'épithélium. Les éléments de ce dernier continuant à se multiplier, de nombreux cordons cellulaires bourgeonnent dans la profondeur et pénètrent dans le mésenchyme : telle est l'origine des *cordons sexuels*.

2° Stade de différenciation. — Le testicule manifeste le premier sa différenciation, dès le quatorzième ou quinzième jour *post coitum* chez le lapin, aux environs de la sixième semaine dans l'embryon humain. L'épithélium périphérique s'aplatit et une couche de tissu conjonctif, l'albuginée, le sépare définitivement

des cordons sexuels. Ceux-ci deviennent les canalicules séminaux; par leur extrémité distale, ils se relient à des bourgeons cellulaires, d'origine wolf-fienne, les futures voies efférentes (*rete testis, vasa efferentia*).

L'ovaire se modifie semblablement : les cordons sexuels prennent ici le nom de *cordons médullaires*; ils se mettent en rapport avec des prolongements venus du corps de Wolff, qui formeront au niveau du hile le *rete ovarii* et l'*époophoron*, logé en majeure partie dans le ligament large et correspondant aux *vasa efferentia*. Jusqu'ici la concordance est parfaite avec ce qui se passe dans le testicule.

Mais ce qui va caractériser l'évolution de l'ovaire, c'est que, aux formations épithéliales précédentes développées pendant la période indifférente, de nouveaux éléments d'origine épithéliale vont se surajouter d'abord, pour les remplacer ensuite. Alors que, dans le testicule, la glande germinale se constitue par une prolifération unique de l'épithélium, celui-ci dans l'ovaire forme par trois fois des cordons, destinés à produire trois générations successives de follicules, dont la dernière seule sera représentée dans l'ovaire adulte.

Environ vingt-quatre jours *post coitum* (dans l'ovaire embryonnaire du chat) se manifeste la deuxième prolifération de l'épithélium germinatif; elle constitue les *cordons corticaux* ou de *Valentin-Pflüger*. Mais au lieu de s'enfoncer jusqu'au centre de l'ovaire, ils prennent place entre les cordons médullaires, qu'ils refoulent vers le centre, et la couche cor-

ticale primitive (ou épithélium germinatif), augmentant ainsi le volume général de l'organe.

Enfin une troisième et dernière prolifération épithéliale se produit après la naissance ; elle est surtout accusée entre le soixante-quatorzième et le quatre-vingt-unième jour chez le chat ; mais cette fois-ci, il s'agit bien d'une pénétration centripète parmi les éléments sous-jacents, d'où le nom d'*invaginations épithéliales* donné à ces dernières formations.

Ainsi donc, quelques semaines après la naissance, l'ovaire, organe déjà très complexe, contient étagées de dehors en dedans les formations épithéliales dérivées des « invaginations, » des « cordons de Valentin-Pflüger », des « cordons médullaires ».

En réalité, la présence simultanée de ces trois formations ne se maintient pas ; en même temps que s'échafaude la troisième prolifération, les restes de la première disparaissent, comme disparaîtront ensuite ceux de la deuxième ; si bien qu'après quelques mois ne subsisteront plus dans l'ovaire que les éléments épithéliaux provenant des dernières invaginations ; de ces éléments naîtront les follicules définitifs. Nous pouvons constater ici ce phénomène curieux et encore énigmatique, qui n'est pas propre à l'ovaire, mais s'observe dans plusieurs autres glandes : l'organe n'acquiert sa constitution définitive qu'après une série d'essais infructueux, qui paraissent préparer la voie aux formations définitives ; un phénomène analogue existe dans l'organogenèse du rein, et la préspermato-genèse en est un autre exemple.

Dans les *cordons médullaires*, il se produit en effet

une première génération de follicules, capables d'évoluer jusqu'à un stade assez avancé ; mais vers la septième ou huitième semaine après la naissance, des phénomènes de dégénérescence les frappent tous successivement. Quant aux restes des cordons médullaires, ils subissent la dégénérescence graisseuse qui, vers soixante à soixante-cinq jours *post partum*, les fait disparaître entièrement. Il résulte de cela que, dans l'ovaire adulte, on ne doit retrouver normalement aucun élément correspondant aux cordons médullaires.

Cependant d'autres follicules sont nés des *cordons corticaux*, évoluant rapidement et empiétant de plus en plus sur la zone médullaire ; vers le quatre-vingt-cinquième jour, l'ovaire en est littéralement bourré ; ils présentent des stades d'autant plus avancés, qu'ils sont plus près du centre. Mais la dégénérescence les atteint à leur tour, successivement ; au quatrième mois, chez le chat, tous les follicules de cette provenance ont pratiquement disparu de l'ovaire, ne laissant à leur place dans le stroma cortical que des résidus épithéliaux.

Mais la troisième prolifération de l'ovaire, celle des *invaginations épithéliales*, entre en jeu pour remplacer au fur et à mesure les follicules disparus. Tous les follicules existant dans l'ovaire au cinquième mois sont donc des produits des invaginations épithéliales ; ils sont donc tous des formations *post-fœtales*.

Le développement de l'ovaire, tel que nous venons de l'exposer, ne ressemble en rien aux descriptions classiques, telles qu'elles résultaient des anciens travaux de PFÜLCER (1863), de WALDEYER (1870), etc.

C'est, en effet, le résultat des recherches embryologiques de MIHALKOVICS (1885), JANOSIK (1885) et surtout de WINIWARTER et SAIMMONT (1900-1908), que nous venons de résumer. Chez le chat, chez le lapin, chez l'embryon humain, ces derniers auteurs ont retrouvé le même mode d'histogenèse de l'ovaire, ce qui laisse prévoir qu'il doit, à peu de chose près, être commun à tous les mammifères. A cause de la valeur incontestable de ces résultats, nous avons cru pouvoir laisser dans l'ombre les théories aujourd'hui périmées des anciens anatomistes.

II. OVOGENÈSE

L'ovogenèse, c'est-à-dire l'étude des générations et des transformations cellulaires par lesquelles passe tout ovule destiné à parvenir à maturité, n'est également bien connue que depuis peu.

On distingue trois stades dans le développement des cellules souches de la lignée spermatique, jusqu'à leur terme définitif, le spermatozoïde. Dans une première période, dite de multiplication, des cellules appelées spermatogonies se divisent un nombre indéterminé de fois jusqu'à formation de spermatocytes de premier ordre. Au cours de la deuxième période, dite d'accroissement, ceux-ci augmentent notablement de volume; enfin, dans la dernière période, dite de maturation, deux dernières divisions s'accomplissent, au cours desquelles s'effectue la réduction chromatique. Finalement, la cellule sexuelle mâle ultime se métamorphose en spermatozoïde. Toutes ces générations

et transformations cellulaires s'accompagnent de modifications nucléaires complexes, mais aujourd'hui assez exactement établies.

Il est classique d'admettre ces trois mêmes périodes de multiplication, d'accroissement et de maturation au cours de l'ovogenèse. Mais, tandis que dans le testicule c'est à la puberté seulement que débutent ces phénomènes, pour se continuer simultanément dans l'organe pendant toute la vie génitale, les trois étapes sont, au contraire, séparées et longuement espacées dans l'ovaire. La période de multiplication débute pendant la vie embryonnaire pour cesser définitivement quelques mois après la naissance; la période d'accroissement se poursuit pendant toute la vie génitale mais n'intéresse les ovules que successivement et ne dure que quelques semaines pour chacun d'eux; enfin, la période de multiplication à laquelle n'atteignent que de rares ovocytes, ne se produit qu'au moment de la rupture d'un follicule achevé.

1° Période de multiplication. — On comprend dans cette période toutes les divisions karyokinétiques que manifestent les cellules de l'épithélium germinatif au cours de l'organogenèse. Ces cellules, éléments souches de la lignée ovulaire, méritent donc le nom d'ovogonies.

Les cellules nées de ces divisions sont toutes semblables; mais alors que certaines se différencient en cellules folliculeuses, d'autres vont devenir ovocytes. Celles-ci, seules, appartiennent vraiment à la lignée ovulaire, et cependant rien ne les différencie des pre-

mières; l'évolution ultérieure, seule, permettrait de dire si une cellule, à ce stade, deviendra œuf ou élément nourricier de l'œuf; la communauté d'origine, aux dépens de l'épithélium germinatif, des cellules folliculeuses et des ovocytes semble aujourd'hui certaine.

Quelques semaines après la naissance, les divisions cellulaires cessent définitivement dans l'épithélium germinatif, et avec elles la période de multiplication; plus aucun follicule nouveau à partir de ce moment ne pourra s'édifier dans l'ovaire.

2° La **période d'accroissement** débute avant la naissance, avant l'individualisation des follicules, elle chevauche sur la précédente; elle est marquée par une série de modifications dans le noyau des ovocytes, mais qu'il serait trop long de détailler ici. Il suffit de rappeler que les noyaux du type protobroque appartiennent aux éléments non encore différenciés, cellules folliculeuses ou ovocytes. Au cours de leur évolution, les noyaux de ces derniers passeront par les types poussière, deutobroque, leptotène, synaptène, pachytène, diplotène, dictyé (nous renvoyons pour l'analyse de ces formes aux travaux de WINIWARTER). Enfin le noyau entre dans une sorte d'état de repos, prend l'aspect réticulé, qu'il présente encore dans l'ovocyte des follicules constitués après la naissance.

La plupart des ovocytes gardent cet aspect un temps plus ou moins long après l'établissement de la puberté, beaucoup même en restent à ce stade et se détruisent sans atteindre la période de maturation,

sans même terminer leur période d'accroissement. Ce n'est en effet qu'après l'installation de la ponte ovarique que quelques-uns, à des intervalles réguliers plus ou moins fréquents suivant le rythme génital de l'espèce animale, vont terminer leur période d'accroissement : La cellule germinale augmente alors rapidement de volume, son protoplasma accumule des produits de réserve, tandis que les cellules folliculeuses se multiplient et constituent un follicule cavitare.

3° La **période de maturation** ne se présente donc que pour un nombre limité de cellules germinales et d'une façon régulièrement intermittente durant toute la vie génitale de l'individu. Elle survient ordinairement après la rupture de la vésicule de de Graaf qui loge la cellule, et se poursuit dans l'oviducte ; elle consiste en deux divisions karyokinétiques successives de l'ovocyte, aboutissant chacune à l'émission d'un globe polaire, et au cours desquelles s'effectue la réduction chromatique. C'est seulement à la fin de ces phénomènes que la cellule sexuelle prend le nom d'ovule mûr, élément comparable au spermatozoïde et apte à se conjuguer avec lui.

III. ASPECT DE L'OVAIRE CHEZ LA LAPINE IMPUBÈRE.

C'est plus spécialement l'ovaire de la lapine que nous allons avoir désormais en vue dans notre description, parce que nous avons surtout utilisé cet animal dans nos expériences et nos recherches histologiques.

L'ovaire à cette période nous est déjà en partie connu

par ce que nous avons dit de son développement au cours des premières semaines qui suivent la naissance. Nous savons que les follicules provisoires nés des cordons de Valentin-Pffüger remplissent la glande jusqu'au centre; puis, que ces formations se détruisent progressivement pour être remplacées par les follicules définitifs. Il importe cependant d'insister sur quelques particularités :

Les follicules définitifs, au lieu d'envahir l'ovaire dans sa totalité, vont rester localisés à sa périphérie, dans le stroma cortical qu'ils occupent complètement.

D'autre part, à mesure que les follicules provisoires centraux, c'est-à-dire les plus avancés en évolution, subissent l'atrésie, on assiste par transformation des cellules conjonctives de leur thèque interne, à la formation d'un tissu compact et très abondant chez la lapine, la *glande interstitielle*, qui s'interpose entre la région vasculaire centrale de l'ovaire et la couche corticale, formant comme un obstacle à la pénétration plus avant des invaginations épithéliales. Cette formation de la glande interstitielle coïncide avec le maximum de la période d'atrésie des follicules provisoires; elle débute après le quatre-vingt-cinquième jour et dure environ trois ou quatre mois; c'est donc seulement vers le sixième ou septième mois après la naissance que l'ovaire se présente avec son aspect définitif.

IV. ASPECT DE L'OVAIRE CHEZ LA LAPINE ADULTE

Nous allons brièvement décrire sa constitution générale, nous réservant d'étudier de plus près chacun

de ses éléments, aux chapitres concernant les modifications qu'ils subissent du fait des irradiations röntgèniennes.

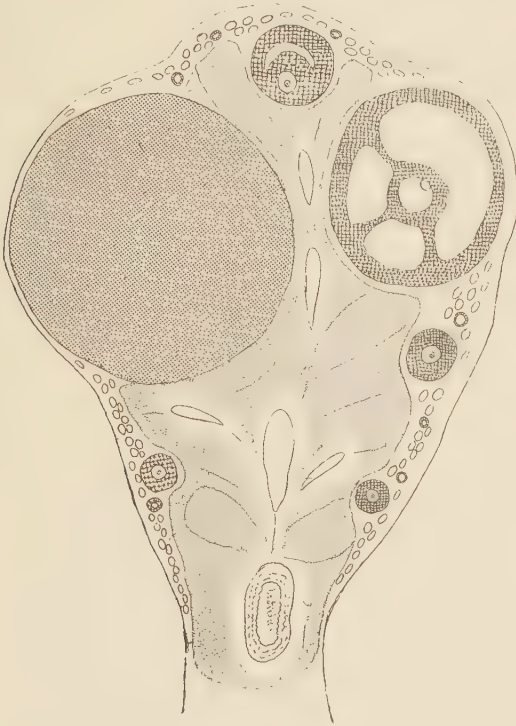


FIG. 1. — Coupe transversale (schématique) d'un ovaire normal de lapine adulte. A la périphérie, dans le stroma cortical laissé en blanc, les follicules de toutes tailles. Un corps jaune (pointillé foncé). Au centre, les nodules de glande interstitielle (pointillé clair) entourant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Grossissement : 12.

On distingue, dans une coupe transversale d'ovaire une ZONE PÉRIPHÉRIQUE PARENCHYMATEUSE, qui constitue la plus grande partie de l'organe, et une ZONE CENTRALE VASCULAIRE. La première comprend de

dehors en dedans : l'épithélium ovarien, la couche corticale contenant les follicules, la glande interstitielle.

L'*épithélium ovarien* recouvre toute la superficie de l'organe d'une couche unique de cellules prismatiques, se continuant plus ou moins brusquement au niveau du hile avec l'endothélium du péritoine.

La *couche corticale*, épaisse de 1 demi-millimètre environ, est formée d'un stroma de tissu conjonctif dense, dont les éléments cellulaires sont allongés ou fusiformes et séparés par de fines fibres collagènes. Disposés en feutrage serré, ces éléments conjonctifs réservent des espaces où sont enfermés les follicules de toutes tailles. Les cellules conjonctives se distinguent difficilement de l'épithélium aplati des follicules primaires ; autour des vésicules de Graaf en évolution, elles sont au contraire très distinctes, se chargent de graisse et se disposent sur plusieurs couches, constituant la thèque interne. A la périphérie de l'organe, au-dessous de l'épithélium, les fibres conjonctives forment une sorte de zone compacte, pauvre en éléments cellulaires et qui a reçu le nom impropre d'albuginée, par comparaison avec le testicule.

Suivant le moment du cycle génital de l'individu, on rencontre ou non des *corps jaunes* à un stade d'évolution plus ou moins avancé. Ces petites glandes endocrines temporaires s'établissent aux lieu et place de vésicules de de Graaf mêmes, par accroissement et transformation des cellules de l'épithélium folliculaire, après rupture de la vésicule et expulsion de l'œuf. Les corps jaunes parcourent une période d'accroissement d'une quinzaine de jours, puis diminuent de

volume; toute trace en a disparu après quelques mois.

La *glande interstitielle*, très développée chez la lapine, comme chez tous les rongeurs, représente les trois quarts environ du volume total de l'organe.

La ZONE VASCULAIRE est en revanche très réduite; elle contient des artères, des veines, des nerfs, et de très volumineux lymphatiques; tous ces organes pénétrant ou sortent par le hile et sont entourés d'un tissu conjonctif, qui accompagne les ramifications vasculaires lorsqu'elles rayonnent vers la périphérie de l'ovaire, à travers la glande interstitielle.

C'est dans ce centre vasculaire que se rencontrent d'une façon inconstante quelques tubes grêles, assez irrégulièrement anastomosés, ayant une lumière centrale étroite, limitée par de petites cellules cubiques; ce sont les vestiges du *rete ovarii*, provenant du corps de Wolff.

Le HILE est une région pédiculée, riche en petits faisceaux musculaires, entre lesquels passent les éléments du paquet vasculo-nerveux. Suivant les individus et suivant la région du hile examinée, on peut y rencontrer, plus ou moins nombreux, des tubes dilatés, béants, à large lumière régulièrement tapissée de cellules hautes et ciliées; ce sont les tubes de l'*époophoron*, qui se continuent avec ceux du *rete ovarii*.

V. EXAMEN MACROSCOPIQUE DE L'OVAIRE DE LA LAPINE.

Un des avantages, entre autres, de l'ovaire de la lapine, pour le genre d'études que nous entreprenons,

est qu'on peut déjà lire à l'œil nu, à sa surface, maints renseignements sur l'état génital de l'animal. Chaque ovaire est en effet un petit organe allongé, de dimensions d'autant plus grandes qu'il est fonctionnellement plus actif. Sa longueur moyenne, chez une lapine adulte est de 18 à 25 millimètres, sa largeur 5 à 6 millimètres, son épaisseur de 4 à 5 millimètres. Le poids de l'organe varie entre 20 et 50 centigrammes (et plus) et augmente quand la lapine a une vie génitale plus régulière et plus intense.

Chez ce même animal, l'examen extérieur de l'ovaire montre une surface toute parsemée d'une infinité de petites taches, de grosseur variable, transparentes, rosées qui, à mesure qu'on en considère de plus grosses, ont de plus en plus le caractère kystique. Ce sont les vésicules de Graaf, de toutes tailles ; plusieurs sont presque achevées et apparaissent alors sous l'aspect d'un véritable kyste arrondi, saillant, d'un diamètre de 1 millimètre et demi à 3 millimètres environ. Au milieu de ces éléments, quelques traces blanchâtres d'anciens corps jaunes. Mais, si quelques jours auparavant, un rut de la lapine s'est terminé par un accouplement, de jeunes corps jaunes occupent la place des vésicules de Graaf, rompues, plus volumineux encore que celles-ci, plus saillants, rougeâtres, donnant quelquefois à l'ovaire par leur nombre un aspect mûrifforme irrégulier, augmentant considérablement ses dimensions et son poids.

Enfin, la glande interstitielle elle-même s'apprécie très nettement à l'œil nu à travers l'épithélium et la couche conjonctive superficielle, quant à son état d'ac-

tivité et de développement. On voit, en effet, les follicules se détacher sur un fond d'aspect fort différent, selon l'état de développement de cette glande. Quand elle est très développée, elle est grenue et d'un blanc laiteux ; l'ovaire est alors lourd et volumineux. Lorsque le poids de l'organe est relativement petit et sa couleur générale grise ou rosée, translucide, la glande interstitielle est alors peu développée.

On voit, par ce rapide exposé de la structure et de la morphologie extérieure de l'ovaire, comment sont répartis et comment on peut apprécier les différentes parties constituantes de cet organe. Nous allons étudier tout d'abord les changements généraux qu'y apportent des irradiations pratiquées suivant notre technique ; nous verrons ensuite l'influence des rayons X respectivement sur chaque partie constituante en particulier, follicules, épithélium et résidus épithéliaux, glande interstitielle, corps jaunes.

CHAPITRE II

LES TRAVAUX ANTÉRIEURS RELATIFS A LA ROENTGÉNISATION DES OVAIRES

Les premières recherches relatives à l'action des rayons X sur l'ovaire datent de 1905 ; elles ont été suivies de beaucoup d'autres au cours de ces huit dernières années.

Nous allons les passer en revue dans l'ordre chronologique, afin de prendre une vue d'ensemble de l'historique de notre sujet ; nous y reviendrons en détail à propos de chaque chapitre.

Les résultats obtenus par ALBERS-SCHÖENBERG (1903) en soumettant le testicule à l'action des rayons X, incitèrent à rechercher si ce même agent exerce une influence sur la glande génitale femelle.

Au début de l'année 1905, deux travaux paraissaient à peu près simultanément, l'un en Allemagne, l'autre en France : celui d'HALBERSTAEDTER le 16 janvier, celui de BERGONIÉ et TRIBONDEAU le 7 février.

HALBERSTAEDTER expérimente sur des lapines. S'étant assuré par laparotomie préalable de la similitude des deux ovaires, il protège une moitié de l'abdomen au moyen de lames de plomb, l'ovaire de ce côté devant servir de témoin. Deux séances d'irradiation sont faites à quelques jours d'intervalle, d'une

demi-heure chaque fois, à une distance de 12 à 15 centimètres; elles correspondent chacune à environ 6 à 8 unités de la graduation Holzkecht. Après dix jours, l'ovaire traité a considérablement diminué de volume, le nombre des follicules est réduit; au dix-septième jour, on n'en trouve plus aucun visible à l'œil nu et, par l'examen microscopique, on constate que les survivants sont peu nombreux et tous au stade primaire. Si l'on augmente les séances d'irradiation, ceux-là même disparaissent complètement ou se montrent en voie de dégénérescence. Dans tous les cas, certaines formations, rares dans l'ovaire normal et qui sont d'anciens follicules en atrophie avancée, deviennent abondantes; elles consistent en lacunes arrondies, mais sans paroi épithéliale, contenant une masse homogène, colorée diffusément, avec quelques débris nucléaires au centre.

Dans les corps jaunes, aucune modification histologique nette ne peut être attribuée à l'action des rayons X.

BERGONIÉ, TRIBONDEAU et RÉCAMIER irradiant par l'abdomen et unilatéralement quatre lapines, à des doses variables. Elles sont exposées, à raison de trois séances de dix minutes par semaine, à des rayons n° 6 (Benoist) pendant une durée totale qui, pour chacune, atteint 60, 80, 120 ou 140 minutes, à 15 centimètres de distance peau-anticathode.

L'ovaire traité se trouve chaque fois plus petit et moins lourd que celui qui a été protégé. Dans les cas des plus courtes irradiations, l'examen histologique montre : la diminution quantitative des follicules pri-

mordiaux; dans les vésicules de de Graaf, peu de lésions, consistant en des altérations nucléaires (karyorrhexis ou pycnose) dans de rares ovules, dont le protoplasma est, en outre, envahi par les cellules folliculeuses; la glande interstitielle reste normale. Après cent quarante minutes d'irradiation, il ne reste qu'un à trois follicules primordiaux par coupe; les autres ont disparu sans laisser de vestige; on ne trouve pas d'autres follicules plus avancés en évolution, mais de nombreux blocs hyalins contenus dans une cavité et qui marquent la place des anciennes vésicules de de Graaf dégénérées; la glande interstitielle est moins abondante, mais sa structure n'est pas modifiée. Cependant, chez l'animal irradié pendant quatre-vingt minutes et sacrifié de suite après la dernière séance, les lésions histologiques ne sont pas encore appréciables et les deux ovaires ont le même poids. Les auteurs en concluent que « les effets des rayons X sur l'ovaire, aussi bien que sur le testicule, sont donc lents à se produire¹ ».

Dans une première partie de son travail, SPECHT (1906) fait un examen histologique plus approfondi des pièces provenant des expériences d'HALBERSTAEDTER. Chez des lapines ayant subi quatre à six séances d'une demi-heure et survécu de quinze jours à six semaines après le début du traitement, les follicules en évolution avaient complètement disparu; cependant, il faut remarquer, qu'il persistait dans tous les cas quelques follicules primordiaux, souvent altérés, il est

¹ Nous verrons que ce résultat négatif n'est explicable que par l'insuffisance de la dose parvenue à l'ovaire.

vrai. Quant à la glande interstitielle, elle était profondément modifiée : diminution du volume des cellules, faible colorabilité, vacuolisation du protoplasma parfois avancée au point que le noyau seul persistait dans une cavité.

Ces constatations invitèrent SPECHT à faire des expériences personnelles afin de repérer le début des lésions et leur chronologie. L'examen histologique porta sur des ovaires de lapines irradiées, soit une heure, soit deux heures durant (sans autre mesure de la quantité des rayons) et sacrifiées douze, vingt-quatre, quarante-huit, soixante-douze heures après. Cent-vingt minutes d'irradiation n'ont pas encore provoqué de lésions appréciables douze heures plus tard. Après vingt-quatre heures, apparaissent une diminution du nombre et des altérations des follicules primordiaux, mais encore rien dans les vésicules de de Graaf. Il existerait donc une période de latence des lésions, laquelle serait d'environ trois jours pour les follicules en évolution, et de vingt-quatre heures pour les primordiaux ; la glande interstitielle serait même déjà touchée dès le second jour.

D'où la conclusion d'une action primitive des rayons X sur les cellules épithéliales des follicules et les cellules de la glande interstitielle. Du côté des corps jaunes, on ne peut pas distinguer de modification.

Les auteurs, allemands surtout, qui se sont occupés de l'action des rayons X sur l'ovaire, ont laissé un peu trop dans l'ombre les travaux français sur ce sujet. On y trouve rarement mentionnées les recherches de

BERGONIE et TRIBONDEAU, et jamais leur analyse.

Il en est de même de la thèse de ROULIER (1906) dont les résultats sont cependant intéressants. Dans une première série d'expériences, cet auteur confirme les faits antérieurement observés chez des mammifères de petite taille : ses irradiations ont porté sur des lapines et ont été pratiquées unilatéralement à raison d'une séance quotidienne de vingt minutes pendant quinze jours. Chez l'animal sacrifié une quinzaine de jours après la dernière irradiation, l'ovaire traité a subi une diminution macroscopique considérable ; on n'y trouve plus de follicules de de Graaf. Quatre séances sont suffisantes pour produire leur disparition constatable six jours plus tard. ROULIER pense que le mécanisme de l'atrophie de l'organe consiste en une transformation du tissu épithélial en tissu conjonctif.

L'auteur cherche, en outre, à obtenir des résultats semblables chez des animaux de plus grande taille ; il irradie des chiennes par le dos durant seize jours, leur infligeant quotidiennement une séance de vingt à trente minutes. Mais, à partir du huitième jour environ, l'animal présente des troubles généraux graves, ne mange plus, prend de la diarrhée, maigrit, et la cachexie entraîne la mort peu de temps après la terminaison de l'expérience. Et cependant l'ovaire ainsi traité est sain macroscopiquement ; il n'a subi, par rapport à l'ovaire protégé, aucune diminution de poids, des follicules sont visibles à sa surface, et l'examen microscopique n'y révèle pas de lésions. Les ovaires d'un gros mammifères sont donc trop éloignés

de la surface pour que les rayons X puissent efficacement y faire sentir leur action dans les conditions du rayonnement utilisé par ROULIER (pas de filtration).

Et, en effet, l'auteur prouve cette affirmation en plaçant dans un cadavre de femme une pastille de platino-cyanure de potassium au niveau de l'ovaire ; malgré une irradiation considérable, elle ne subit aucun virage.

Il nous faut signaler encore quelques travaux moins importants parus en 1906.

LENGFELLNER, en recherchant l'influence des rayons X sur la grossesse, chez des cobayes, provoque des lésions de l'ovaire.

OKINSKY prétend stériliser des lapines ; leurs ovaires, deux mois après neuf séances de cinq à dix minutes, ne contenaient que peu de follicules, présentant souvent des lésions dégénératives.

Enfin, KRAUSE et ZIEGLER pratiquent des irradiations totales de souris. Vingt-quatre heures après une séance d'une durée de six heures, ils trouvent que les follicules ont bien résisté et sont sains ; mais un follicule de de Graaf présente, au contraire, des signes d'altération avec nécrose des cellules de la granuleuse.

En 1907, FELLNER et NEUMANN publient un intéressant article, développement d'une note parue l'année précédente sur l'influence des Rayons X sur les ovaires des lapines pleines et sur la grossesse. Ils se demandent si un certain temps après la roentgenisation la fonction ovarienne se rétablit. Leurs animaux sont irradiés deux fois, au huitième et au douzième jour après un

coût fécondant. Les ovaires sont traités soit simultanément, soit séparément : chaque séance d'une demi-heure correspond à 5 ou 6 unités Holzknacht; un ovaire est prélevé quinze jours après par laparotomie, l'autre laissé en place est extirpé huit jours plus tard. Dans la série des premiers ovaires, les auteurs constatent la diminution du volume de l'organe, la disparition du plus grand nombre des follicules primordiaux sans qu'il en reste trace dans le stroma cortical non modifié; ceux qui persistent sont altérés avec épithélium en partie dégénéré, ovule excentrique et irrégulier, très colorable, parfois absent. Les follicules de de Graaf subissent une dégénérescence kystique par destruction de leur épithélium et parfois hémorragie intrafolliculaire. Les cellules interstitielles sont encore peu modifiées.

Dans les ovaires à survie plus longue, la diminution de volume s'est accentuée. Dans certains cas cependant, les follicules primordiaux, quoique moins nombreux que dans un ovaire sain, le sont plus que dans l'autre ovaire enlevé huit jours auparavant; en outre, l'épithélium ovarien envoie dans l'intérieur du stroma cortical des prolongements tubuleux avec lesquels certains follicules primordiaux sont en relation, sans que jamais cependant les auteurs aient pu les voir prendre naissance dans ces tubes. Les gros follicules se sont transformés en kystes; de même les follicules qui étaient en évolution au moment de l'irradiation et qui ont continué à grossir; aussi le nombre des kystes est-il plus grand que dans l'ovaire correspondant de la première série. Ce sont des cavités irrégu-

lières, limitées par des débris d'épithélium en dégénérescence, lequel peut même avoir entièrement disparu ; l'intérieur est occupé par du sang. Deux fois FELLNER et NEUMANN rencontrent une formation dont l'épithélium à grosses cellules granuleuses ressemblait à celui d'un follicule mûr rompu depuis peu ; et cependant l'ovule dégénéré se retrouvait dans l'intérieur du follicule. La glande interstitielle est maintenant très altérée ; les cellules diminuées de volume semblent revenir à l'état de cellules conjonctives. Celles des corps jaunes présentent également des signes de dégénérescence manifeste : diminution de volume, mauvaise colorabilité, limites peu nettes, état vacuolaire du protoplasma, etc.

De ces observations les auteurs concluent :

1° Qu'une néoformation de follicules primaires peut avoir lieu entre la troisième et la quatrième semaine après l'irradiation, mais que la fonction ovulaire n'en est pas rétablie pour cela, car jamais ils n'ont vu évoluer ces follicules qui seraient voués à l'atrésie ;

2° Que les avortements qui succèdent dans tous les cas à l'irradiation, malgré la protection de l'utérus sont subordonnés à l'atrophie ovarienne et surtout à celle des éléments sécrétoires.

BERGONIE et TRIBONDEAU (1907) font paraître deux nouvelles notes ; l'une traite des processus involutifs des follicules ovariens, l'autre de l'altération de la glande interstitielle après roentgénisation de l'ovaire. Une nouvelle technique expérimentale qu'ils utilisent, consiste à laparotomiser des lapines et à irradier directement l'ovaire à nu pendant quinze

minutes à une distance de 10 centimètres¹. Peu de jours plus tard, l'animal était sacrifié et les ovaires examinés. Nous donnerons ici seulement leurs conclusions, nous proposant de rapporter plus complètement, dans les chapitres particuliers aux follicules et à la glande interstitielle, les détails de ce travail qui est une des rares études histologiquement précises traitant des lésions provoquées dans l'ovaire par les rayons X.

Tous les follicules se détruisent par des processus qui rappellent ceux de l'atrésie physiologique. La glande interstitielle subit une atrophie qui est due non pas à la destruction des cellules, mais à leur « rabougrissement » ; cette atrophie se produit par contre-coup, c'est une conséquence de la disparition des follicules aux dépens desquels se reproduit normalement la glande interstitielle.

BOUIN, ANCEL ET VILLEMIN (1907) cherchent au moyen des rayons X à réaliser une ingénieuse expérience physiologique. Ils admettent que quinze jours ou un mois après des irradiations faites par séances de dix minutes au niveau de la région dorsale, à 10 centimètres de distance, et d'une durée totale d'une heure et quart à une heure trois quarts, ils obtiennent dans l'ovaire la disparition des follicules, tout en conservant intacte la glande interstitielle. Et comme chez les lapines qui leur servent de sujets d'expérience, ils

¹ La stérilisation complète de l'ovaire doit être, en effet, facilement obtenue par irradiation de l'organe à nu ; mais cette méthode, qui nécessite une laparotomie dans des conditions peu favorables, diminue beaucoup la portée des déductions physiologiques et thérapeutiques.

croient constater une atrophie du tractus génital, celle-ci serait consécutive à la suppression de la sécrétion interne des corps jaunes, qui ne peuvent se renouveler après la destruction des follicules. La glande interstitielle continue à fonctionner puisqu'elle est intacte ; donc elle ne joue aucun rôle dans l'entretien trophique du tractus génital.

FRAENKEL (MANFRED) (1907) opérant sur des lapines et sur des souris blanches, provoque au moyen des rayons X l'atrophie des ovaires, ainsi que des avortements dans les cas de gravidité ; il signale des lésions vasculaires consistant en irrégularités de calibre des vaisseaux sans modifications des parois.

En août 1908, REGAUD fait au Congrès de Clermont de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences un rapport sur les lésions déterminées par les rayons de Roentgen dans les glandes germinales, et il met la question au point jusqu'à cette date.

Le travail de ZARETZKY (1908) sur l'atrophie expérimentale des ovaires par les rayons X et ses conséquences, est des plus intéressants au point de vue expérimental ; il est malheureusement pauvre en données histologiques. Néanmoins le grand nombre d'expériences, le soin et la méthode qui y ont présidé nous obligent à les rapporter avec détails ; d'autant plus que ce mémoire étant écrit en russe, tous les auteurs ultérieurs se sont contenté de l'apprécier d'après les quelques lignes d'un compte rendu paru dans un journal gynécologique allemand.

Le travail de ZARETZKY comprend plusieurs séries d'expériences :

1° Relations entre la gravité des lésions et la quantité de rayons reçus : Les irradiations abdominales unilatérales sont faites sur des lapines, par séances de dix minutes, séparées par vingt-quatre heures d'intervalle, à une distance de 20 centimètres, les rayons étant mesurés au moyen du quantimètre de Kienböck.

Vingt lapines reçoivent des doses variables en deux, quatre, six, huit séances, etc., jusqu'à un maximum de vingt séances, et dans tous les cas sont sacrifiées un mois après la dernière irradiation. Le matériel important ainsi obtenu représente une série d'ovaires ayant reçu des doses progressivement croissantes de 1 unité $\times 3/4$ jusqu'à 22 unités $\times 1/4$ (soit 12 H au plus)¹.

Leur examen permet d'établir ceci : de très faibles irradiations peuvent ne pas produire de lésions ; des doses moyennes entraînent des dégénérescences multiples ; de fortes doses déterminent la destruction définitive des éléments de l'ovaire.

Dans l'ordre d'apparition des lésions, les follicules sont les premiers frappés et parmi eux les vésicules de de Graaf et les follicules en voie de développement, tandis que les follicules primordiaux résistent mieux. La glande interstitielle est à peine touchée, alors que les follicules sont déjà détruits, mais en augmentant la quantité de rayons, on obtient son atrophie complète.

Pour ce qui est de l'action sur les cellules du corps jaune si elle existe, il est difficile de l'affirmer.

¹ On peut ramener en unités H les notations faites en unités x du quantitomètre Kienböck en les divisant par 2 : 10 unités x = 5 unités H.

2° Résultats éloignés des irradiations de l'ovaire :
Y a-t-il possibilité de rétablissement ultérieur de la fonction ?

Vingt lapines subissent un certain nombre d'irradiations bilatérales de dix minutes, s'échelonnant régulièrement de quatre à quinze séances. Deux mois après la dernière, les animaux sont laparotomisés et l'état macroscopique des ovaires enregistré ; enfin, du cinquième au septième mois, ils sont sacrifiés.

Dans tous les cas, à la laparotomie les ovaires apparaissent atrophiés et sans follicule visible. Mais après six mois environ de survie, alors que l'atrophie n'a fait qu'augmenter dans les ovaires fortement irradiés, ceux qui avaient reçu des doses faibles présentent des follicules de de Graaf et même des corps jaunes récents, indices d'un rétablissement fonctionnel. Celui-ci a donc lieu si la destruction des éléments des follicules n'a été que partielle.

3° Une confirmation physiologique de la précédente expérience a consisté à faire cohabiter avec des mâles huit lapines différemment irradiées. Six d'entre elles, les plus intensément traitées, restent stériles, alors que les deux autres, plus faiblement irradiées, mettent bas vers le sixième mois des portées normales. L'examen des ovaires de ces derniers sujets dénote la présence de follicules visibles à leur surface ; les ovaires des six premières sont restés complètement atrophiés et même l'atrophie s'est étendue consécutivement à tout le tractus génital.

4° A la suite d'irradiations d'un seul ovaire avec protection de l'autre, cinq lapines ayant cohabité avec

des mâles deviennent gravides, mais les œufs sont greffés exclusivement sur la corne utérine du côté protégé.

5° Enfin il importe de noter que les irradiations massives (en une seule fois) sont plus actives que des doses fractionnées et répétées ; tandis qu'une séance de quarante minutes provoque des atrophies persistantes, huit à dix séances de dix minutes sont nécessaires pour obtenir le même résultat.

De ces observations nombreuses, variées et très intéressantes ZARETZKY tire des conclusions gynécologiques : Il pense qu'avec des doses convenablement déterminées, il serait possible d'obtenir soit une disparition temporaire de la ponte ovarienne avec maintien de la fonction sécrétoire, soit une stérilisation définitive¹, soit même une suppression de toute fonction glandulaire avec atrophie du tractus génital tout entier.

REIFFERSCHIED (1910) insiste sur la précocité des atrésies folliculaires. C'est ainsi que des ovaires de souris irradiées (20 à 30 unités Kienbock, à une distance de 30 à 40 centimètres, soit 15 H au plus), présentaient après dix-huit heures un début de dégénérescence dans les cellules de la granuleuse. De deux à dix jours après l'application de cette même dose, on observe la destruction des follicules, mais sans modification des cellules de la glande interstitielle, ni du

¹ Il n'est pas bien sûr que Zaretzky ait obtenu la stérilisation définitive ; d'ailleurs sa méthode est défectueuse, car elle consiste à augmenter le nombre des irradiations sans se soucier des graves radiodermes (qu'il signale) et qui enlèvent de leur valeur aux expériences physiologiques.

corps jaune. Même avec des doses plus faibles (8 unités $x = 4$ H) on constate de la pycnose des noyaux de l'épithélium déjà après trois heures. Ces mêmes lésions peuvent être reproduites chez des mammifères de grande taille. Chez le singe, trois « doses d'érythème » ($= 15$ H) après trois jours et demi, produisent la disparition presque complète des follicules primaires, et chez le chien une dose de 6 unités $x \frac{1}{2}$ après cinq jours, fait disparaître tous les follicules. Enfin dans les ovaires de six femmes irradiées avant castration, se retrouvaient les mêmes altérations.

En règle générale, l'atrésie roentgénienne des follicules se caractériserait par une destruction primitive de l'épithélium folliculaire et une disparition secondaire de l'ovule; tandis que le processus dégénératif procède suivant l'ordre inverse dans l'atrésie physiologique.

Enfin, ayant irradié des souris à la dose maxima de 8 unités x , le même auteur les sacrifie à des époques comprises entre huit jours et huit mois après, pour étudier la régénération possible des ovaires atrophiés. Il conclut qu'il est possible de provoquer une stérilisation définitive de l'ovaire par des irradiations intenses; un rétablissement fonctionnel n'a lieu qu'au cas où certains follicules ont résisté à une quantité de rayons insuffisante; le terme de régénération est donc un mot impropre, aucun follicule nouveau n'apparaissant dans l'ovaire. Une irradiation unique poursuit son action pendant longtemps; et après six mois, l'atrophie d'un ovaire de souris est plus prononcé qu'après un mois. Enfin la glande interstitielle offre une grande

résistance à l'action des rayons X et la sécrétion interne de l'ovaire peut se conserver après destruction des follicules.

Un élève de REIFFERSCHIED, SIMON (1911), retrouve chez le cobaye, la lapine, la chienne et dans un ovaire de femme, les lésions signalées par son maître.

D'autres, ROSEN (Véra), FABER, FRÄNKEL (Manfred), GAUSS, ont également publié des examens microscopiques d'ovaires de femmes traitées par les rayons X, mais nous réservons pour le chapitre XIII l'étude de ces observations.

Le dernier travail paru sur la question, celui de GALLO (1911-1912) cherche à fixer certains rapports entre la gravité des altérations de l'ovaire et la quantité des rayons utilisés. Pour cela, l'auteur irradie des lapines en plusieurs séances, espacées de deux en deux jours, par l'abdomen et toujours unilatéralement. Les animaux sont sacrifiés trois ou quatre jours après la dernière séance.

Cinq séries de lapines sont irradiées à des doses de plus en plus fortes :

1° 7 séances de 12 unités H :

2° 7 séances de 14 H :

3° 7 séances de 17 H ;

4° 8 séances de 24 H :

Il conclut, après examen microscopique, que l'ovaire réagit plus ou moins, en proportion de la quantité des rayons absorbés ; que les rayons X ont une action élective sur les éléments épithéliaux qu'ils détruisent ;

et que les lésions sont telles qu'il faut exclure toute idée d'une reprise ultérieure de la fonctionnalité¹.

Enfin nous avons laissé de côté et citons simplement pour mémoire les travaux anciens déjà de BURKHARD (1905) et de HIPPEL et PAGENSTECHE (1906) qui, chez des souris et des lapines, trouvent les ovaires non altérés à la suite d'irradiations.

L'ensemble de ces nombreux travaux dont quelques-uns sont fort intéressants, conduit à cette conclusion générale que l'ovaire, comme le testicule, est un organe très vulnérable par les rayons X. Mais si tous les auteurs sont d'accord sur ce point, il n'en est pas de même quand il s'agit d'établir le degré de radiosensibilité des différentes parties constituant de l'organe et la marche des lésions.

Toutes les contradictions, qu'il serait facile de relever dans les analyses données ci-dessus, tiennent aux causes suivantes :

1° A la grande variabilité des techniques radiologiques employées, qui a fait utiliser des quantités de rayons très inégales et de pénétration très diverse, d'où réactions variables de l'organe irradié ;

2° Au choix d'animaux d'expériences dans des conditions trop dissemblables d'espèce, d'âge, de taille, allant de la souris au chien et au singe ;

¹ Ces expériences ne comportent pas d'intérêt physiologique parce que les doses employées sont incompatibles avec l'intégrité de l'état général et même avec la vie des animaux. L'auteur n'a pas observé de lésions de la peau, parce que la survie de ses animaux n'a pas dépassé une vingtaine de jours. Dans le courant du deuxième mois se seraient déclarées des radiodermes très graves auxquelles la plupart de ses lapines fortement irradiées auraient succombé.

3° A la durée trop courte des survies dans la plupart des observations ; aussi nos prédécesseurs ont-ils fixé, comme période terminale des réactions subies par l'ovaire, un état où cet organe n'a cependant pas cessé de se modifier pour cicatrifier ses lésions ;

4° Enfin surtout à l'insuffisance notoire des examens histologiques, qui sont dans la plupart des cas rudimentaires.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de reprendre entièrement la question des effets biologiques des rayons X sur l'ovaire, en donnant à notre étude un triple but :

a) *Histologique* : analyser les phénomènes de destruction, puis de reconstitution relative, que présentent les ovaires après irradiation, et en tirer des indications sur quelques problèmes histologiques encore pendants : atrésie folliculaire, origine du corps jaune et de la glande interstitielle, régénération des follicules, etc.

b) *Physiologique* : étudier les manifestations génitales que présentent des lapines à la suite de l'irradiation des ovaires et rapporter les troubles de cette fonction à la suppression de tel ou tel autre élément.

c) *Radiologique* : constater les degrés de vulnérabilité, des cellules si différentes, au point de vue originel et fonctionnel, que contient l'ovaire, et chercher quelque base à l'établissement des lois de la radiosensibilité cellulaire.

Pour de telles études, une grande rigueur expérimentale est nécessaire ; c'est ce que nous nous sommes efforcé de réaliser ainsi que nous allons l'indiquer au chapitre suivant.

CHAPITRE III

TECHNIQUE

Toute expérimentation sur des mammifères rencontre de grandes difficultés, tant elle comporte de facteurs inconnus qui peuvent intervenir pour en modifier les résultats. L'expérimentation biologique au moyen des rayons X est particulièrement difficile, parce qu'elle est encore nouvelle : d'une part on connaît mal les conditions d'efficacité des rayons sur les tissus et les organes ; d'autre part la technique radiologique est en voie de perfectionnements incessants. Il n'est donc pas étonnant que nos prédécesseurs nous aient laissé tant d'imprécisions, de contradictions et de lacunes dans leurs résultats ; entre toutes leurs expériences pratiquées avec des animaux quelconques et une rigueur technique insuffisante, il est impossible d'établir aucun terme de comparaison.

Précisons d'abord les conditions que doit remplir toute recherche d'histologie expérimentale au moyen des rayons X.

I. CONDITIONS DE LA RADIOEXPÉRIMENTATION

a) Il est nécessaire de commencer par des investigations méthodiques, approfondies, sur une seule

espèce animale, dont l'ovaire ait une structure bien connue, de façon à établir le mécanisme, la marche, la durée des lésions provoquées par les rayons X. Ces données étant déterminées, il sera ultérieurement intéressant de comparer aux mêmes points de vue plusieurs espèces animales.

b) On sait que les rayons X ont une action d'autant plus efficace qu'on les fait agir à des doses plus intenses ; toute série d'observations comparatives implique donc l'administration de quantités de rayons exactement déterminées, d'où la nécessité d'un bon dosage quantitatif.

c) On sait également que les radiations émises par une ampoule ont un pouvoir de pénétration très différent, suivant leur qualité ; les rayons mous sont absorbés par les tissus superficiels ; seuls des rayons très durs sont capables d'atteindre un organe profondément situé ; c'est le cas pour l'ovaire, d'où nécessité de déterminer la qualité des rayons et d'employer des rayons de qualité appropriée.

d) Pour suivre la marche des lésions provoquées dans un organe par les rayons X, il importe que soit connu exactement l'instant où s'est exercée leur action ; et c'est ce qu'il est impossible d'établir, si des irradiations ont été renouvelées pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines à doses fractionnées. D'où obligation de ne faire agir jamais qu'une seule dose forte, en une seule séance, sur un même animal.

e) Enfin si l'on prétend poursuivre des recherches histophysiologiques à longue échéance, il est évident que les animaux en expérience, doivent survivre dans

les meilleures conditions possibles d'intégrité de leur état général. Or, l'irradiation transcutanée de l'ovaire entraîne fatalement l'atteinte de la peau et du tube digestif, dont la sensibilité aux rayons X est connue depuis peu. Il est donc indispensable, si l'on veut conserver à l'expérience son intérêt physiologique, de n'opérer que dans des limites de dose et de localisation, permettant de réaliser une protection suffisante de ces organes.

Ce sont là, les principes qui nous ont guidé dans la poursuite de nos recherches; pour y obéir, nous avons dû suivre les techniques radiologique, expérimentale et histologique que nous allons maintenant exposer.

II. CHOIX D'UN ANIMAL D'EXPÉRIENCE

La structure de l'ovaire, comparable dans ses grandes lignes chez tous les mammifères, présente néanmoins pour chaque espèce animale certaines particularités; et même dans une espèce donnée, il faut tenir compte des modifications de structure qu'apportent l'âge, le mode de vie, la saison, etc. Or, parmi tous ces animaux, c'est certainement chez la lapine que sont le mieux connues, l'histologie de l'ovaire et la physiologie génitale, et qu'elles sont le plus facile à observer. En outre, au point de vue expérimental, le lapin supporte bien les laparotomies même répétées, à condition qu'elles soient suffisamment aseptiques; au point de vue radiologique, il est également résistant, ainsi que le démontrent les doses considérables de

rayons qu'il peut subir sans retentissement fâcheux sur son état général.

D'ailleurs, la situation de l'ovaire étant remarquablement fixe et précise chez la lapine, il est facile d'atteindre cet organe par des irradiations très localisées. On trouve en effet les ovaires constamment placés symétriquement de chaque côté, à 3 centimètres environ en dehors de la colonne vertébrale, étroitement fixés par un très court méso à la paroi abdominale postérieure. Il est facile de les repérer sur les téguments; ils occupent une région toujours la même, à égale distance entre la dernière côte et l'angle postéro-supérieur de l'os coxal, lorsque l'animal est couché sur le ventre.

Ces considérations sont de la plus grande importance, ainsi que le démontrent les résultats tout à fait incertains, malgré une bonne technique radiologique, que nous avons obtenus chez la chienne (voir chap. XIII). Nous verrons en effet que les conditions d'éloignement et l'absence de fixité de l'ovaire, que la plus grande vulnérabilité des viscères abdominaux chez cet animal, enlèvent dans ce cas toute rigueur scientifique à des recherches sur la radiosensibilité des ovaires.

Voilà les principales raisons qui nous ont fait adopter la lapine comme unique animal d'étude, dès le début de ce travail.

III. TECHNIQUE RADIOLOGIQUE

1° Dosage quantitatif des rayons. — Puisque la connaissance de la dose de rayons reçus par l'animal

est d'une importance primordiale, comment établir cette mensuration ? Plusieurs méthodes cherchent à obtenir ce résultat ; aucune n'est exempte d'inconvénients ; mais de toutes la plus défectueuse est celle employée par plusieurs expérimentateurs antérieurs, qui ont estimé la valeur de leurs séances de roentgénisation d'après la durée de l'exposition aux radiations. La quantité du rayonnement émis par une ampoule n'est en effet pas seulement proportionnelle à la longueur de la séance ; suivant la dureté du tube, l'intensité du courant, la distance, la filtration, etc... une même dose pourra être fournie en cinq minutes ou bien en deux heures. La méthode que nous avons utilisée repose sur le principe de « l'effet Villard », c'est-à-dire le changement de coloration d'une pastille de platino-cyanure de baryum, composé chimique qui parcourt une série de teintes en rapport avec la quantité de rayons X qui l'ont traversé. La valeur du virage était mesurée au moyen de l'échelle colorimétrique de Bordier, puis traduite en unités H.

Encore faut-il que l'appréciation de la teinte obtenue soit effectuée dans des conditions d'éclairage bien déterminées. En effet, pendant que nous poursuivions nos expériences, MM. NOGIER et REGAUD établissaient que, à un examen pratiqué soit au grand jour, soit à la lumière artificielle, la teinte d'une pastille impressionnée varie dans des proportions considérables : une teinte égale à II à la lumière solaire est appréciée III ou même IV à la lumière artificielle. Aussi, avons-nous, dès l'établissement de ces faits, apprécié la valeur de nos irradiations à la lumière du jour bleu, et

ramené autant que possible celles de nos observations antérieures à leur valeur réelle¹.

2^o Dosage qualitatif des rayons. — Une autre difficulté vient compliquer considérablement l'expérience quand il s'agit, comme c'est le cas pour l'ovaire, d'irradier un organe profond ; le dosage indique alors, non pas la quantité de rayons reçus par l'ovaire, mais celle reçue par la peau sur laquelle est placée la pastille. Il en résulte que, d'une part, la distance qui sépare la peau de l'ovaire diminue la valeur des rayons X reçus par cet organe (puisque l'on sait que l'intensité de ceux-ci est inversement proportionnelle au carré de la distance) et que, d'autre part, les tissus interposés retiennent une certaine quantité de rayons mesurés à la peau, mais qui n'atteignent pas l'organe profond.

Pour remédier à la première cause d'erreurs qui résulte de la distance peau-ovaire, il importe de placer toujours l'ampoule de façon à ce que la peau de l'animal se trouve à une distance à peu près constante de l'anticathode, et de comparer des animaux de même espèce et de même taille, pour que la distance peau-ovaire soit sensiblement la même dans tous les cas. On comprend, d'ailleurs, que plus l'anticathode est éloignée de la peau, plus la distance peau-ovaire est négligeable dans la distance totale anticathode-ovaire, et plus la dose superficielle se rapproche de la dose efficace sur l'ovaire.

Quant à la cause d'erreurs qui tient à l'absorption

¹ Pour plus de détails, voir Regaud et Nogier, in *Arch. d'Electr. médic.*, 25 janvier et 10 février 1913, et *Paris Médical*, n° 5, janvier 1913.

par les tissus, c'est en partie pour y remédier qu'il est nécessaire de mesurer la *qualité* des rayons reçus par la peau et d'employer des rayons de qualité appropriée. On sait, en effet, que les rayons sont d'autant plus retenus par les plans superficiels qu'ils sont plus mous; c'est-à-dire que leur pouvoir de pénétration augmente avec leur dureté. Il importe donc, pour diminuer la quantité des rayons retenus par les téguments au profit de la quantité reçue par l'ovaire, de n'utiliser que des rayons très durs, donc convenablement débarrassés des mous par filtration.

Une plaque d'aluminium interposée entre l'ampoule et l'animal va, en quelque sorte, jouer le rôle que remplissait la peau à l'égard des rayons mous; elle va les retenir; le filtre sera, jusqu'à un certain point, d'autant plus efficace qu'il sera plus épais. L'idéal serait donc d'employer des filtres tels que les rayons filtrés ne soient pas davantage absorbés par la peau que par l'ovaire (irradiation homogène en épaisseur).

Dans toutes nos observations, nous avons utilisé des rayons filtrés, ce qu'avaient négligé de faire les auteurs antérieurs; nous avons commencé avec 1 millimètre d'aluminium, pour augmenter progressivement à mesure que nous constatons l'insuffisance de cette filtration. Aujourd'hui, nos expériences se font à travers 4 millimètres d'aluminium; avec une telle épaisseur, le but désiré peut être considéré comme presque atteint, puisque les réactions de la peau sont, dans ces cas, insignifiantes, en même temps que les lésions ovariennes sont à leur maximum.

Une radiodermite plus ou moins étendue est, en

effet, la signature d'un mauvais dosage qualitatif des rayons.

3° Instrumentation. — Nous avons indiqué la nécessité d'une irradiation unique pour une étude histologique des lésions produites dans l'ovaire par les rayons X. Elle est tellement évidente qu'il est inutile d'y revenir. Mais on conçoit qu'il soit besoin d'une installation radiologique puissante pour pouvoir, en une seule séance, émettre à travers un filtre de 4 millimètres d'aluminium une quantité considérable de rayons.

Nous avons toujours utilisé des ampoules de Müller à anticathode refroidie par l'eau, au début de 160 millimètres de diamètre, puis de 200 millimètres « type Rapid pour radiothérapie ».

La distance focale d'application a varié de 10 à 20 centimètres entre la peau et l'anticathode. Nous avons adopté, pour l'avenir, une distance constante de 20 centimètres, en attendant que de nouveaux progrès dans l'appareillage permettent de la porter à 30 et plus. Dans nos dernières expériences (et nous continuerons dans les futures), nous nous sommes astreints à une distance invariable.

L'ampoule était actionnée par un courant à haute tension provenant d'un transformateur, type bobine de Ruhmkorff (transformateur de Ropiquet à circulation d'air). Le transformateur recevait du courant de même sens, interrompu soit dans une turbine à mercure à diélectrique gazeux, soit dans une turbine à mercure à diélectrique alcool. Le courant avait

une tension de 105 à 110 volts aux bornes du transformateur et une intensité de 3 à 5 ampères et demie.

Cette installation est celle du laboratoire d'histologie à la Faculté de Médecine de Lyon. Nos irradiations, pratiquées au moyen de cette instrumentation organisée et sans cesse perfectionnée par MM. NOGIER et REGAUD, étaient réglées et dirigées par ce dernier.

En résumé, les irradiations, telles que nous sommes arrivés à les pratiquer actuellement, se font à une distance peau-anticathode de 20 centimètres environ; chaque animal reçoit en une seule séance des rayons durs, filtrés sur 4 millimètres d'aluminium, jusqu'à l'obtention de la teinte IV du radiochromomètre de Bordier, correspondant à 22 unités H; ce résultat est habituellement obtenu en moins d'une heure.

1^o Protection de la peau et des organes voisins.

— C'est la pratique de nos expériences qui nous a conduit peu à peu à déterminer ces doses quantitatives et qualitatives de rayons utilisables pour la roentgénisation des ovaires; à ce taux, ils représentent le maximum que puisse supporter le lapin, sans que des altérations de la peau ou des autres organes voisins retentissent sur l'état général.

Si l'on cherche, en effet, à diminuer l'épaisseur du filtre, une plus grande quantité de rayons mous arrivent à la peau, y sont retenus, et provoquent de la radiodermite. Nous avons, avec M. NOGIER (1910), montré que chez la lapine ces lésions des téguments se manifestent tardivement, en moyenne

entre le quarantième et le soixantième jour après l'irradiation. Dans toute la région exposée aux radiations les poils tombent, puis la peau s'ulcère et il se forme une large plaque de sphacèle, rebelle à la cicatrisation. On conçoit l'altération consécutive de l'état général, que révèle d'ailleurs l'amaigrissement de l'animal. Dans ces conditions, l'expérimentation physiologique perd toute valeur.

Si, au contraire, tout en conservant l'épaisseur suffisante d'un filtre de 4 millimètres, on augmente la quantité des rayons en dépassant la dose indiquée, la limite de résistance de la peau et des viscères voisins de l'ovaire est aussi dépassée, d'où atteinte grave de l'état général.

Dans une série de quatre lapines, dont nous ne rapportons pas ici l'observation détaillée, nous avons fait, à quelques jours d'intervalle, deux irradiations à raison de 20 unités H par séance. Ces animaux ont tous succombé, soit à la suite d'une radiodermite, soit à la suite de phénomènes généraux provoqués par ce traitement trop intensif.

Au contraire, à la dose limite de 22 H en rayons filtrés sur 4 millimètres d'aluminium, la résistance des organes environnants n'est pas dépassée sensiblement: aussi, n'observe-t-on que des réactions faibles et pas d'amaigrissement des animaux en expériences. Au niveau de la peau, survient seulement une chute de poils, sans ulcération; cette épilation n'est d'ailleurs que temporaire; après quelques mois, la région épilée se recouvre à nouveau de poils, mais qui présentent ce fait curieux de

toujours être de couleur blanche, absolument impigmentés.

Enfin, la situation remarquablement fixe des ovaires, chez la lapine, permet de limiter à une région restreinte le champ de l'irradiation et, par conséquent, de protéger la plus grande partie des viscères abdominaux. Cela s'obtient en recouvrant avec des lames de plomb toutes les régions environnantes.

IV. TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

La plupart des auteurs antérieurs ont adopté la voie abdominale comme porte d'entrée, pour faire parvenir jusqu'aux ovaires les rayons X. Celle qui fut le plus rarement utilisée, la voie dorsale, est celle que nous avons adoptée parce qu'elle nous a paru réaliser le plus d'avantages.

En effet, l'ovaire fixé à la paroi abdominale postérieure est sensiblement plus rapproché de la peau de la région dorsale que de celle de la région ventrale. Cette distance, d'autre part, reste constante, égale à 2,5 ou 3 centimètres environ, et l'on n'a pas à craindre les variations que peut apporter l'interposition de viscères mobiles et plus ou moins distendus comme l'intestin ; enfin, cette méthode limite autant que possible à l'ovaire seul l'action des rayons.

Notre technique consiste donc à fixer sur une planche à opération l'animal étendu sur le ventre. La région correspondant à la place occupée par les ovaires (égale distance entre la dernière côte et l'angle postéro-supérieur de l'os coxal) est rasée de façon que la

pastille de platino-cyanure, enveloppée de papier noir, fixée à la peau de cette région, y adhère exactement ; toutes les régions environnantes sont protégées par des lames de plomb.

Les lapines que nous avons employées étaient autant que possible d'âge connu, et isolées un certain temps avant l'expérience. On notait le poids avant toute irradiation, et au cours de leur survie il était pris à intervalles réguliers.

Pour contrôler l'aspect et le volume de certains ovaires et leur similitude avant l'irradiation, nous avons souvent pratiqué des laparotomies exploratrices préalables, sous anesthésie à l'éther.

Une série de nos irradiations a été unilatérale, de façon à posséder par l'ovaire sain un objet de comparaison aussi semblable que possible à l'autre ovaire.

Dans une autre série, les irradiations étaient bilatérales ; nous prélevions un des ovaires par laparotomie, laissant l'autre plus longtemps en place. Nous avons recueilli ainsi une série d'ovaires prélevés à des dates de jour en jour plus éloignées de l'irradiation, de façon à suivre l'évolution progressive, puis la réparation des lésions.

Enfin, dans nos expériences physiologiques, les lapines irradiées bilatéralement étaient régulièrement présentées à des mâles pour rechercher les dates d'apparition et la durée des ruts, par comparaison avec les manifestations génitales de lapines saines.

Toutes ces opérations sont résumées au jour le jour dans nos observations.

V. TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

Après le sacrifice des animaux, par piqûre du bulbe, les ovaires immédiatement prélevés étaient d'abord l'objet d'une investigation macroscopique, mesurés et pesés. Nous avons presque toujours utilisé la fixation par un séjour de vingt-quatre heures dans le liquide de TELLYESNICZKY :

Bichromate de potasse à 3 o/o 95 vol.

Acide acétique 5 vol.

qui nous a donné d'excellents résultats. Inclusion à la paraffine.

Les pièces étaient débitées en coupes séries de 6 à 10 μ suivant les cas et généralement colorées à l'hémalum-éosine. Nous nous sommes ordinairement limités à cette méthode, parce que les recherches que nous poursuivions concernaient l'anatomie microscopique plus que la cytologie fine ; mais pour l'étude de points spéciaux, nous avons plusieurs fois fait appel à des fixations et colorations particulières ainsi que nous l'indiquerons au cours de notre étude.

Il est impossible dans des recherches histologiques sur l'ovaire, et particulièrement du genre de celles que nous poursuivons, de se passer de coupes en séries. En effet, il est indispensable, pour analyser les lésions des follicules, d'en examiner un grand nombre dans leur totalité ; de même, avant d'affirmer la disparition de tous les follicules d'un ovaire, il faut avoir parcouru la plus grande partie de cet organe. Enfin nous savons

qu'il peut exister non seulement certaines différences entre les deux ovaires d'un même animal, mais encore entre deux régions d'un même ovaire au point de vue de la répartition et de l'évolution des follicules.

Il serait donc utile de couper et examiner toutes les pièces dans leur totalité : un ovaire de lapine nécessiterait plus de 1.500 coupes, un ovaire de femme plusieurs milliers. Nous avons dû le faire dans certains cas ; mais ordinairement nous nous sommes borné à monter et examiner une moyenne de 300 coupes en série continue de chacune de nos pièces.

Néanmoins dans de telles conditions, on ne s'étonnera pas que nos expériences, le montage et l'étude analytique de plus de 15.000 coupes, nous aient demandé plusieurs années de travail.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS ET EXPÉRIENCES

Nous donnons le protocole de nos observations, suivant l'ordre même de nos recherches. Chacune contient le résumé précis et complet des conditions de l'irradiation, des expériences ultérieurement entreprises, de l'examen histologique des ovaires.

Nous faisons suivre ces observations d'un tableau fort simple, dans lequel les ovaires de nos lapines irradiées dans des conditions suffisamment comparables, sont superposés suivant l'ordre de leur survie. L'état de leurs éléments essentiels est indiqué en quelques mots seulement, mais suffisamment clairs, pour qu'un simple coup d'œil jeté sur ce tableau, permette de se faire une idée de l'aspect que présente l'ovaire, à des époques de plus en plus éloignées après l'irradiation. Il est alors facile de se rendre compte de l'évolution dans le temps des lésions provoquées par les rayons X.

OBSERVATION I

Lapine 1, adulte. Poids : 3 kg. 195.

Isolée au laboratoire depuis trois semaines.

Laparotomie exploratrice: le 8 avril 1910.

OVAIRE GAUCHE. — Longueur, 18 mm. 4 ; épaisseur, 3 millimètres.

Quelques vésicules moyennes. Glande interstitielle blanche, mais homogène. Traces anciennes de corps jaunes plates, blanchâtres.

OVAIRE DROIT. — Longueur, 25 millimètres ; épaisseur, 3 millimètres.

Même aspect. Traces de corps jaunes semblables, mais plus nombreuses.

Irradiation unilatérale de l'ovaire droit par l'abdomen le 2 mai.

Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : 1 h. 20. Dose évaluée à 14 unités H.

Sacrifice de l'animal le 26 mai. Poids : 3 kg. 400. Cicatrice en parfait état, aucune adhérence péritonéale. Aucune lésion de la peau.

Examen macroscopique des ovaires :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Poids : 0 gr. 34. Dimensions : 19 mm. 8×6 mm. 5×4 mm. 5. Nombreuses vésicules ; très nombreux follicules punctiformes. Glande interstitielle blanche mais homogène.

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Survie vingt-quatre jours. Poids : 0 gr. 22. Dimensions : 22 mm. 8×5 mm. 7×3 mm. 4. Dans son ensemble paraît plus mince que l'autre. Aucun follicule comparable à ceux de l'ovaire sain ; seulement quelques rares follicules punctiformes. Glande interstitielle de même aspect que de l'autre côté.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Série sur 7 lames : 180 coupes environ.

Très nombreux follicules de toutes tailles. Epithélium ovarien à cellules prismatiques ; nombreuses invaginations ; très nombreux nodules épithéliaux pleins, parfois tubulaires. Glande interstitielle abondante..

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Série sur 4 lames : 420 coupes.

Pas trace de follicules achevés mais quelques rares multistratifiés poursuivant leur évolution. Quelques paucistratifiés en dégénérescence ; diminution considérable

des follicules primaires dont il ne reste plus que 6 à 10 par coupe.

Epithélium ovarien, régulièrement cubique ; pas d'invagination. Formations épithéliales surtout nodulaires sont très nombreuses. Glande interstitielle très légèrement diminuée par comparaison avec l'ovaire sain.

OBSERVATION II

Lapine 2, adulte. Poids : 2 kg. 560.

Isolée au laboratoire depuis trois semaines.

Laparotomie exploratrice : le 8 avril 1910. Sur l'utérus, le renflement d'un œuf en résorption et plusieurs taches d'anciennes insertions.

OVAIRE GAUCHE. — Dimensions, 20 millimètres $\times$ 5 mm. 4 $\times$ 2 mm. 5. Quelques vésicules moyennes ; nombreux follicules punctiformes. Glande interstitielle blanche et grenue. 8 corps jaunes, blancs, plats, en régression.

OVAIRE DROIT. — Dimensions : 18 millimètres $\times$ 4 mm. 5 $\times$ 3 millimètres. Même aspect. 2 corps jaunes en régression.

Irradiation unilatérale de l'ovaire gauche par l'abdomen le 3 mai.

Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode, 10 centimètres.

Mauvais fonctionnement de l'appareil.

Deuxième irradiation le 4 mai ; mêmes conditions. Durée : 1 h. 20.

Dose incidente totale : 16 H.

Sacrifice de l'animal le 4 juillet. Poids : 3 kg. 400. Bon état. Aucune lésion de la peau.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Poids : 0 gr. 31. Dimension : 20 mm. 1 $\times$ 5 $\times$ 4 ; 10 grosses vésicules. Nombre considérable de petits follicules. Glande interstitielle sous forme

de grains blancs, bien visibles. Pas trace de corps jaune.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ : survie deux mois. Poids : 0 gr. 13. Dimension : $11,5 \times 4,4 \times 3,1$. Aucun follicule visible aussi petit qu'on le suppose. Glande interstitielle en nodules blancs, rares et petits sur fond gris. Pas trace de corps jaune.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Série sur 3 lames : 120 coupes.

Beaucoup de follicules en évolution, mais pas très nombreux follicules primaires. Epithélium ovarien cubique, sans invagination ; assez nombreux nodules épithéliaux pleins. Glande interstitielle bien développée.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ. — Séries sur 4 lames : 380 coupes. Aucun follicule en évolution. Rarissimes follicules primaires (5 dans toute la série), mais nodules épithéliaux conservés. Epithélium ovarien à cellules aplaties.

Glande interstitielle très diminuée dans son ensemble par rapport à l'ovaire témoin, avec beaucoup d'éléments vieillis. Dans le stroma cortical, quelques cellules en transformation interstitielle ; mais autour des résidus folliculaires, aucun nodule nouveau. Corps jaunes en régression normale.

OBSERVATION III

Lapine 4, adulte. Poids : 3 kg. 155.

Isolée au laboratoire depuis un mois.

Laparotomie exploratrice : le 13 avril 1910. Sur l'utérus, anciennes traces d'insertion d'œufs. Ovaires de taille médiocre. Très nombreux follicules des deux côtés. Glande interstitielle peu développée, gris-rosée, translucide. Anciens corps jaunes très réduits, plats, jaunâtres.

Dimensions : Ovaire gauche, $15,5 \times 4$ mm. 5. Ovaire droit, 19 millimètres $\times$ 6.

Irradiation bilatérale par le dos le 9 mai. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 9 cent. 3. Durée ; 1 h. 15. Dose incidente : 22 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit le 18 mai.

Ablation de l'ovaire gauche le 8 juin.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie neuf jours. Poids : 0 gr. 31. Dimensions : 21 millimètres $\times$ 5,5 $\times$ 4,5. Disparition de tous les follicules visibles à l'œil nu. 5 follicules hémorragiques dont un énorme de couleur rouge-cerise et 2 très petits. Glande interstitielle peu développée, nombreux nodules, mais très fins. Traces de corps jaunes anciens.

OVAIRE GAUCHE. — Survie un mois. Poids : 0 gr. 17. Dimensions : 16 millimètres $\times$ 5. Disparition de tous les follicules. Trois follicules hémorragiques du volume d'une tête d'épingle en métal. Glande interstitielle peu développée, teinte générale grise.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — 2 séries : 1^o sur 5 lames : 200 coupes ; 2^o sur 7 lames : 420 coupes.

Kysteshémorragiques, soit à paroi uniquement fibreuse, soit à éléments épithéliaux transformés en cellules de corps jaune.

Résidus de follicules achevés ; vésicule germinative en mitose ; épithélium dégénéré ; liquor folliculi résorbé.

Quelques follicules multistratifiés ; arrêt des karyokinèses, vacuolisation de la granuleuse. Follicules paucistratifiés ; migration dans l'ovule des cellules de l'épithélium. Les primaires très diminués (une 20^e par coupe).

Epithélium ovarien cubique ; assez nombreux nodules épithéliaux.

Glande interstitielle intacte.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 3 lames : 270 coupes.

Quelques résidus de follicules cavitaires ; ovule à protoplasma hyalin entouré d'une thèque fibreuse ; granuleuse entièrement disparue.

Il reste 5 à 6 follicules primaires par coupe. Epithélium ovarien cubique ; nombreux nodules épithéliaux. Glande interstitielle réduite par rapport à l'ovaire droit, et nombreuses formes cellulaires vieilles.

OBSERVATION IV

Lapine 5, adulte, poids 3 kg. 860. A mis bas le 10 avril une portée qu'elle n'a pas nourrie.

Irradiation bilatérale par le dos, le 1^{er} juin 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : une heure et demie. Dose incidente : 22 H.

Deuxième irradiation dans les mêmes conditions le 10 juin. Durée : une heure. Dose incidente : 10 H.

Poids : 3 kg. 500.

Cette double irradiation dans le but d'expériences physiologiques après stérilisation complète des ovaires.

Présentation au mâle d'une façon régulière du 13 juin au 18 juillet. Refuse tout accouplement.

Début de radiodermite vers le 15 juillet.

Cohabitation avec un mâle à partir du 18 juillet.

Mort spontanée de l'animal. Poids : 2 kg. 600. Radiodermite ulcérée de la largeur de la paume de la main.

Examen macroscopique : Même survie des deux ovaires, un peu moins de deux mois après la première irradiation. Même aspect : aucun follicule. Couleur grisâtre ; très peu de glande interstitielle.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 13. Dimensions : 19 millimètres $\times$ 5 millimètres.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 15. Dimensions : 22 millimètres $\times$ 7 millimètres.

Examen microscopique : Série sur 2 lames : 150 coupes.

Aucun follicule en évolution. Très rares follicules primaires (2 ou 3 par coupe). Epithélium ovarien à cellules aplaties ; pas de nodule épithélial net.

Glande interstitielle très réduite, avec nombreuses cellules décrépites.

OBSERVATION V

Lapine 6, adulte. Poids : 2 kg. 800.

Isolée au laboratoire depuis un mois.

Laparotomie exploratrice le 15 avril 1910. Ovaires semblables, nombreux follicules, glande interstitielle blanc jaunâtre mais homogène. Anciens corps jaunes blanchâtres. Dimensions : ovaire gauche, 14 mm. 5×4 mm. 5; ovaire droit, 22 millimètres $\times 5,5$.

Irradiation bilatérale par le dos, le 18 mai. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 9 cm. 3. Durée : quarante-cinq minutes. Dose incidente : 22 H.

Sacrifice de l'animal (accident d'anesthésie) le 20 mai.

Examen macroscopique : Même survie des deux ovaires : deux jours. Même aspect : assez nombreux follicules moyens, quelques-uns avec un petit point hémorragique superficiel. Glande interstitielle blanche homogène. Traces d'anciens corps jaunes.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 23. Dimensions : 15 millimètres $\times 4,8 \times 6,5$.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 23. Dimensions : 18 millimètres $\times 5 \times 3,8$.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Fixé au Telly : séries sur 6 lames : 370 coupes.

OVAIRE DROIT. — Fixé au Bouin : séries sur 3 lames : 200 coupes.

Follicules achevés : vésicule germinative en mitose; épithélium surtout pariétal en chromatolyse.

Follicules multistratifiés : arrêt des karyokinèses.

Follicules paucistratifiés : dégénérescence granuleuse de l'ovocyte.

Encore nombreux follicules primaires, mais beaucoup sont altérés.

Épithélium ovarien prismatique ou cubique; nombreuses

formations épithéliales pleines. Glande interstitielle intacte.

OBSERVATION VI

Lapine 7, adulte. Poids : 2 kg. 550.

Isolée au laboratoire depuis un mois et demi.

Irradiation bilatérale par le dos, le 24 mai 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 9 cm. 3. Durée : quarante minutes. Dose incidente : 8 H.

Mort spontanée, le 30 mai. Entérite. Autopsie pratiquée plusieurs heures après la mort.

Examen macroscopique : Même survie des deux ovaires : six jours. Même aspect : ovaires petits, de couleur générale grise sur laquelle tranchent des nodules interstitiels blancs. Pas de follicules visibles à l'œil nu, seul un hémorragique.

Examen microscopique : Série sur 5 lames : 460 coupes.

Résidus de follicules achevés avec désintégration presque complète de la granuleuse.

Follicules multistratifiés assez nombreux et simple état vacuolaire de l'ovocyte.

Follicules paucistratifiés bien conservés pour la plupart ; quelques-uns montrent un début de dégénérescence granuleuse de l'ovocyte. Épithélium ovarien cubique, sans invagination et très rares formations épithéliales pleines. Glande interstitielle peu développée, mais intacte.

OBSERVATION VII

Lapine 9, adulte. Poids : 2 k. 600.

Isolée au laboratoire depuis un mois et demi.

Irradiation bilatérale par le dos le 26 mai 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : soixante-cinq minutes. Dose incidente : 16 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire gauche : le 30 mai.

L'ovaire laissé en place avait même aspect que l'autre, un peu plus gros, et porteur de 7 follicules hémorragiques.

Début de radiodermite : le 8 juillet. Poids : 2 k. 050.

Sacrifice de l'animal : le 9 novembre. Poids : 2 k. 350. La radiodermite ne s'est pas cicatrisée, assez étendue, ulcérée, suintante.

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Survie : quatre jours. Poids : 0 gr. 10. Très petit; quatre gros follicules hémorragiques; aucun autre follicule vésiculeux, mais nombreux punctiformes. Glande interstitielle blanche et bien grenue.

OVAIRE DROIT. — Survie : cinq mois et demi. Poids : 0 gr. 035. Dimensions : 13 mm. 3 $\times$ 2 mm. 5. Extrêmement diminué. Aucun follicule visible. Pas de glande interstitielle.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Série sur deux lames : 380 coupes.

Follicules achevés : résidus avec granuleuse dégénérée, liquide résorbé. Follicules multistratifiés : ovule à vésicule germinative excentrique et protoplasma vacuolaire, cellules épithéliales très diminuées.

Follicules paucistratifiés : migration dans l'ovule des cellules épithéliales. Follicules primaires : très nombreux éléments en dégénérescence. Epithélium ovarien cubique sans invagination, très nombreuses formations nodulaires. Glande interstitielle intacte.

OVAIRE DROIT. — Série sur deux lames : 250 coupes environ.

Aucun follicule en évolution, sauf quelques rares uni-stratifiés; deux ou trois primaires par coupe. Epithélium ovarien aplati; très nombreuses formations épithéliales nodulaires. Glande interstitielle très diminuée à cellules dégénérées; dans le stroma cortical, cellules en transformation interstitielle.

OBSERVATION VIII

Lapine 10, adulte. Poids : 2 k. 550. A mis bas, le 9 avril, une portée qu'elle n'a pas nourrie.

Irradiation bilatérale par le dos le 30 mai 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : une heure. Dose incidente : 20 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit le 31 mai. Les deux ovaires sont semblables.

Mort spontanée de l'animal. A l'autopsie, pratiquée de suite après, on trouve de la congestion péritonéale.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie : vingt-quatre heures. Poids : 0 gr. 23. Assez nombreux follicules moyens. Glande interstitielle blanc rosé, opaque, peu développée.

OVAIRE GAUCHE. — Survie : cinq jours. Poids : 0 gr. 11. Petit, deux ou trois follicules seulement.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur cinq lames : 400 coupes.

Follicules achevés : mitose dans l'ovule, chromatolyse de la granuleuse. Follicules multistratifiés : épithélium d'autant plus altéré qu'ils sont plus avancés en évolution ; nombreuses cellules de la thèque en dégénérescence.

Follicules paucistratifiés ont simple début de condensation granuleuse du vitellus. Les follicules primaires nombreux sont souvent altérés. Épithélium ovarien prismatique ; très rares formations épithéliales. Glande interstitielle intacte.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur trois lames : 280 coupes .

Un follicule cavitaire à épithélium appauvri. Résidus d'autres avec épithélium disparu, ovule en dégénérescence hyaline. Les follicules multistratifiés ont un ovocyte vacuolaire et épithélium appauvri. Dans les paucistratifiés peu nombreux, les cellules épithéliales occupent l'intérieur des ovocytes dégénérés.

Follicules primaires : deux à trois par coupe.

Epithélium ovarien cubique ; très rares formations épithéliales. Glande interstitielle intacte.

OBSERVATION IX

Lapine 11, adulte. Poids : 2 kg. 200.

Isolée au laboratoire depuis trois semaines (11 mai).

Irradiation bilatérale par le dos, le 3 juin 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : une heure. Dose incidente : 20 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit le 4 juin, quinze heures et demie après l'irradiation. L'utérus présente neuf renflements qui sont des œufs abortifs en résorption remontant par conséquent à vingt-cinq jours au moins. Ovaires semblables.

Sacrifice de l'animal le 6 juin : la lapine a perdu l'appétit et a maigri. Poids : 1 kg. 800. L'ovaire laissé en place a beaucoup diminué depuis deux jours.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie : quinze heures et demie. Nombreux follicules de toutes tailles. Glande interstitielle grenue, blanche. Petits corps jaunes.

OVAIRE GAUCHE. — Survie : trois jours. Poids : 0 gr. 14. On ne trouve plus que des follicules punctiformes. Glande interstitielle blanche et finement grenue. Corps jaunes très petits.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 3 lames : 375 coupes.

Follicules achevés : mitose dans l'ovule, chromatolyse de l'épithélium surtout pariétal. Follicules multistratifiés : vésicule germinative périphérique, nécrobiose disséminée des cellules de l'épithélium. Paucistratifiés : début de condensation granuleuse du protoplasma de l'ovocyte. Follicules primaires ont fréquemment pycnose du noyau.

Epithélium ovarien à cellules prismatiques, nombreuses

invaginations et formations épithéliales pleines. Glande interstitielle intacte. Corps jaunes en régression normale.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 4 lames : 480 coupes.

Résidus de follicules achevés : ovule dégénéré, épithélium disparu. Quelques follicules multistratifiés, épithélium très appauvri à cellules étoilées, anastomosées. Follicules paucistratifiés assez rares : dégénérescence granuleuse de l'ovocyte, migration intraovulaire des cellules épithéliales. Les primordiaux sont diminués, beaucoup dégènèrent. Même aspect de l'épithélium ovarien, glande interstitielle, corps jaunes.

OBSERVATION X

Lapine 13, adulte. Poids : 2 kg. 450. A mis bas le 25 juin une portée qu'elle n'a pas nourrie.

Irradiation unilatérale de l'ovaire droit par le dos, le 30 juillet 1910. Filtre 1 mm. 5. Distance peau-ant cathode : 10 centimètres. Durée : une heure dix. Dose incidente : 22 H.

Début de radiodermite en mi-septembre, simple chute des poils, sans ulcération. Poids : 2 kg. 820.

Sacrifice de l'animal : le 15 novembre. Poids : 2 kg. 800.

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Poids : 0 gr. 14. Dimensions : 14 mm. $\times$ 5 $\times$ 4,2. Très nombreux follicules. Glande interstitielle faiblement développée. Aucun corps jaune.

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Survie trois mois et demi. Poids : 0 gr. 03. Dimensions : 12 mm. 8 $\times$ 2,5 $\times$ 2. Très réduit. Aucun follicule visible. Fond de l'organe gris rosé.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Série sur 3 lames : 180 coupes.

Follicules de toutes dimensions, mais pas trop nombreux. Epithélium ovarien prismatique, avec nombreuses invaginations et nodules épithéliaux pleins parfois, tubulaires. Glande interstitielle peu développée à cellules petites avec peu de graisse.

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Série sur 2 lames; 280 coupes.

Aucun follicule en évolution. Dans toute la série, seulement trois follicules primaires conservés. Epithélium ovarien à cellules endothéliformes; formations épithéliales pleines assez nombreuses. Glande interstitielle extrêmement réduite.

OBSERVATION XI

Lapine 14, adulte. Poids : 3 kg. 150. A mis bas, le 7 mai, une portée qu'elle ne nourrit pas.

Irradiation bilatérale par le dos, le 14 juin 1910. Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : une heure. Mauvais fonctionnement de l'appareil. Dose incidente : 10 H.

Deuxième irradiation bilatérale par le dos, le 21 juillet. Poids : 3 kg. 250. Dans le but d'assurer la stérilisation pour expériences physiologiques. Filtre : 1 mm. 5. Distance peau-anticathode : 11 $\frac{1}{2}$ cent. 5. Durée : une heure vingt. Dose incidente : 20 H.

Cohabitation avec un mâle à partir du 5 août. Poids : 3 kg. 050.

Début de radiodermite le 22 août. Poids : 3 kg. 200.

Sacrifice de l'animal, le 10 novembre. La radiodermite ne s'est pas cicatrisée, elle persiste ulcérée et suintante.

Examen macroscopique : même survie des deux ovaires : un peu moins de cinq mois après la première irradiation et de quatre mois après la seconde. Même aspect : très atrophiés, aucun follicule visible. Couleur gris rosé. Aucune glande interstitielle.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 04. Dimensions : 18 mm. $\times$ 3.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 035. Dimensions : 12 mm. $\times$ 3,5.

Examen microscopique : série sur 3 lames; 280 coupes. Aucun follicule en évolution. Une vingtaine de primaires

dans toute la série. Epithélium ovarien à cellules endothéliformes ; mais nombreuses formations épithéliales pleines. Glande interstitielle très réduite : zones de cellules vieilles, mais dans le stroma cortical cellules en voie de transformation interstitielle.

OBSERVATION XII

Lapine 15, adulte. Poids : 3 kg. 500. A mis bas le 25 mars une portée de 9 petits qu'elle a nourris.

Laparotomie exploratrice, le 11 mai 1910. Même aspect des ovaires : très nombreux follicules de toutes tailles. Glande interstitielle médiocre, en nodules blancs clairsemés sur fond rose. Pas trace nette de corps jaunes.

Dimensions :

OVAIRE DROIT. — 21 mm. $\times$ 5,5 $\times$ 3,5.

OVAIRE GAUCHE. — 18 mm. $4 \times 6 \times 3,2$.

Irradiation bilatérale par le dos, le 25 juillet.

Poids : 3 kg. 320. Filtre : 1 mm. 5. Distance peau-ant cathode : 9 cm. 5. Durée : une heure. Dose incidente : 30 H.

Début de radiodermite en mi-septembre.

Poids : 3 kg. 270.

Sacrifice de l'animal, le 12 novembre. La radiodermite ne s'est pas cicatrisée, elle persiste ulcérée et suintante.

Examen macroscopique. — Même survie des ovaires : un peu moins de quatre mois. Même aspect : très atrophiés, aucun follicule visible. Un point hémorragique noirâtre à droite. Glande interstitielle nulle.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 065 Dimensions : 15,3 $\times$ 4 millimètres.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 04. Dimensions : 12 $\times$ 2 millimètres 5.

Examen microscopique. — Série sur 3 lames : 300 coupes.

Aucun follicule en évolution, une quinzaine de primaires sont conservés dans toute la série. Epithélium ovarien à

cellules endothéliiformes ; nombreuses formations épithéliales pleines. Glande interstitielle très dégénérée, mais dans le stroma cortical nombreuses cellules en transformation interstitielle.

OBSERVATION XIII

Lapine 16, adulte. Poids : 2 kg. 550.

Isolée au laboratoire depuis un mois et demi.

Irradiation unilatérale de l'ovaire gauche, le 25 juillet 1910. Filtre : 1 mm. 5. Distance peau-anticathode : 9 cm. 8. Durée : cinquante minutes. Dose incidente : 16 H.

Cohabitation avec un mâle infécond, à partir du 5 août.

Début de radiodermite, en mi-septembre.

Poids : 2 kg. 410.

Sacrifice de l'animal, le 14 novembre.

Poids : 2 kg. 280. La radiodermite n'a jamais été ulcérée, simple dépilation.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Poids : 0 gr. 22. Très nombreux follicules, mais aucune vésicule achevée. Glande interstitielle blanche en nodules fins et en traînées. Traces d'anciens corps jaunes.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ. — Survie : un peu plus de trois mois et demi. Poids : 0 gr. 035. Très atrophié. Aucun follicule visible. Fond de l'ovaire blanchâtre, homogène, attribuable à la non-disparition complète de la glande interstitielle.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Série sur 3 lames : 210 coupes. Nombreux follicules de toutes tailles. Deux cavitaires sont en atrophie physiologique avec destruction de l'épithélium surtout pariétal, mitose de la vésicule germinative. Epithélium à cellules prismatiques ; rares formations épithéliales pleines. Glande interstitielle bien développée. Anciens corps jaunes.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ. — Série sur 3 lames : 230 coupes. Aucun follicule en évolution. De nombreux follicules primaires, quatre à cinq par coupe. Epithélium aplati ; rares formations épithéliales. Glande interstitielle très atrophiée à plages de cellules plus ou moins dégénérées.

OBSERVATION XIV

Lapine 19, adulte. Poids : 3 kg. 400.

Rut et accouplement, le 21 mars 1911.

Laparotomie explorative, le 22 mars. Nombreux follicules sur les deux ovaires. Sur chacun d'eux, trois follicules récemment rompus. Traces d'anciens corps jaunes.

Irradiation unilatérale par le dos de l'ovaire gauche, le 23 mars. Filtre : 2 millimètres Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : cinquante minutes. Dose incidente : 10 H.

Sacrifice de l'animal, le 31 mars.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Poids : 0 gr. 64 Nombreux follicules de toutes tailles. Glande interstitielle abondante. Quatre corps jaunes bien développés.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ. — Survie : huit jours. Poids : 0 gr. 53. Aucun follicule visible. Glande interstitielle semblable. Six corps jaunes semblables à ceux du côté opposé, mais peu saillants (affaissement relatif du tissu intermédiaire).

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT SAIN. — Série sur quatre lames : 250 coupes. Nombreux follicules. Quelques nodules épithéliaux pleins. Glande interstitielle saine. Corps jaunes normaux, avec profonde invagination de l'épithélium ovarien au niveau du stigma.

OVAIRE GAUCHE IRRADIÉ. — Séries sur vingt et une lames : 1.340 coupes. Follicules achevés : résidus, avec souvent mitose de la vésicule germinative, épithélium complètement

disparu. Dans les follicules multistratifiés, l'épithélium a disparu dans un nodule fibreux. Les rares paucistratifiés restant ont des dégénérescences granuleuses avancées de l'ovocyte. Follicules primaires assez rares. Épithélium ovarien à cellules cubiques, quelques nodules épithéliaux. Glande interstitielle intacte. Les corps jaunes ont même dimension et même aspect que dans l'ovaire sain, mais quelques-uns sont plus hémorragiques, et pas d'invagination épithéliale au niveau du stigma.

OBSERVATION XV

Lapine 24, née au laboratoire le 12 décembre 1910. Toujours isolée.

Irradiation unilatérale de l'ovaire droit par le dos, le 8 février 1911, à l'âge de deux mois. Poids : 1 kg. 020. Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée : quarante minutes. Dose incidente : 5 H.

Sacrifice de l'animal, le 1^{er} mars. Poids : 1 kg. 250.

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Nombreux follicules de toutes tailles.

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Survie : 21 jours. Très réduit. Aucun follicule visible.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE SAIN. — Série sur quatre lames : 450 coupes. Follicules très nombreux à tous les stades, d'autant plus évolués qu'on se rapproche du centre; les primordiaux forment une assise à plusieurs couches et sont mélangés à de nombreux cordons épithéliaux. Beaucoup de formes d'atrésie physiologique. Épithélium ovarien à cellules prismatiques et beaucoup d'invaginations; nodules épithéliaux pleins très nombreux. Glande interstitielle encore inexistante; en formation dans la thèque des gros follicules atrésiques.

OVAIRE DROIT IRRADIÉ. — Série sur deux lames : 290 coupes. Résidus de quelques follicules cavitaires, mais plusieurs

continuent à évoluer. Plusieurs follicules multistratifiés conservés ; de même beaucoup de paucistratifiés sont conservés à côté d'autres atrésiques, mais très rares follicules primaires. Epithélium ovarien à cellules plus basses et plus serrées ; les invaginations sont réduites ; les formations épithéliales pleines nombreuses. Glande interstitielle comme dans l'ovaire sain.

OBSERVATION XVI

Lapine 26, adulte. Poids : 3 kg. 150. Isolée au laboratoire depuis huit jours.

Laparotomie exploratrice, le 4 mars 1911. Nombreux follicules, mais de petite taille. Ovaires plutôt petits, grisâtres. Pas de corps jaune.

Irradiation bilatérale par le dos, le 11 mars. Poids : 2 kg. 950. Filtre : 2 millimètres. Distance peau-antécathode : 10 centimètres. Durée une heure trente. Dose incidente : 7 H.

Présentation au mâle à partir du 21 mars.

Rut et accouplement le 26 mars.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit le 28 mars. Sur l'ovaire gauche laissé en place, on note trois follicules récemment rompus, aucun autre follicule visible ; ovaire plus petit que l'autre, glande interstitielle peu développée.

Mort spontanée de la lapine, le 30 mars. Autopsie immédiate. Péritoine congestionné.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie dix-sept jours après irradiation, quarante-huit heures après coït. Quatre follicules récemment rompus. Cinq gros follicules hémorragiques, turgescents. Glande interstitielle peu développée.

OVAIRE GAUCHE. — Survie dix-neuf jours après irradiation, quatre jours après coït. Même aspect qu'à la laparotomie, mais trois petits corps jaunes déjà nets.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Deux séries : 1° sur 7 lames : 650 coupes environ ; 2° sur 6 lames : 280 coupes environ. Follicule hémorragique dont les éléments de la granuleuse ont subi la transformation en cellules de corps jaune. Résidus d'autres follicules cavitaires. Nombreux follicules paucistratifiés et dont plusieurs sont peu altérés ; beaucoup présentent la migration dans l'ovule des cellules de la granuleuse. Follicules primaires encore assez nombreux. Épithélium à cellules prismatiques ; nombreuses formations épithéliales. Glande interstitielle intacte.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 4 lames : 340 coupes. Lésions comparables ; mais un corps jaune d'aspect et de structure normale, mais de petite dimension.

OBSERVATION XVII

Lapine 27, adulte. Poids : 3 kg. 650. Isolée au laboratoire depuis dix jours.

Laparotomie exploratrice, le 4 mars 1911. L'utérus contient douze œufs de quinze jours environ. Beaux corps jaunes.

Accouchement le 24 mars : de douze petits vivants qu'elle ne nourrit pas.

Irradiation bilatérale par le dos, le 29 mars. Poids : 3 kg. 700. Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 14 centimètres. Durée trente-cinq minutes. Dose incidente : 22 H.

Rut à partir du 4 avril, qui se prolonge jusqu'au 8 avril (sans qu'on laisse accomplir le coït), puis cesse pendant plusieurs mois.

Début de radiodermite, le 20 mai : simple chute des poils sans ulcération.

Rut et accouplement, le 15 février 1912. Le rut ne s'était pas reproduit depuis le mois d'avril 1911. Accouplement avec un mâle infécond.

Le rut se maintient et les accouplements se reproduisent tous les trois ou quatre jours pendant les mois de mai et avril ; parfois les accouplements sont acceptés quatre jours de suite sans faire cesser le rut.

Laparotomie et ablation de l'ovaire gauche, le 17 mai. Les deux ovaires atrophiés ne présentent que quelques nodules de glande interstitielle, aucun corps jaune. Une vésicule de 2 millimètres environ sur l'ovaire gauche ; aucun autre follicule visible. C'est pourquoi on enlève cet ovaire.

Sacrifice de l'animal, le 23 mai : n'était plus rentrée en rut ; il est vrai qu'elle avait mal supporté la dernière laparotomie et beaucoup maigri.

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Survie : quatorze mois. Poids : 0 gr. 12. Un follicule de 2 millimètres de diamètre environ. Aucun autre. Quelques nodules de glande interstitielle.

OVAIRE DROIT. — Survie : dix-neuf mois et demi. Poids : 0 gr. 04. Aucun follicule, pas de glande interstitielle nette.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — 2 séries, 1^o 5 lames : 520 coupes ; 2^o sur 4 lames : 320 coupes ; un follicule cavitaire anormal ; une dizaine de follicules primaires en tout dans les deux séries. Epithélium ovarien à cellules endothéliformes, assez nombreuses formations épithéliales nodulaires. La glande interstitielle est partiellement régénérée, formée non de nodules mais de travées cellulaires régulières.

OVAIRE DROIT. — Série sur 4 lames : 350 coupes. Aucun follicule, Epithélium endothéliforme, assez nombreuses formations épithéliales. Même disposition trabéculaire de la glande interstitielle d'ailleurs réduite.

OBSERVATION XVIII

Lapine 28, adulte. Poids : 3 kg. 550. Isolée au laboratoire deuis sept jours.

Laparotomie exploratrice le 3 mars 1911 : Beaux ovaires. Corps jaunes récents. OŒufs dans l'utérus remontant à dix jours environ.

Accouchement le 21 mars ; mais ne nourrit pas.

Rut, le 24 mars. On empêche l'accouplement.

Irradiation bilatérale par le dos, le 24 mars. Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 10 centimètres. Durée une heure quarante. Dose incidente : 16 H.

Rut persistant jusqu'au 4 avril mais on empêche l'accouplement.

Accouplement : on le laisse effectuer le 4 avril soit onze jours après l'irradiation.

Laparotomie et ablation de l'ovaire gauche le 6 avril. Sur le droit laissé en place une douzaine de follicules hémorragiques, très rares autres follicules visibles à l'œil nu.

Sacrifice de l'animal le 15 avril :

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Survie : treize jours après irradiation, deux jours après accouplement. Poids : 0 gr. 43. Seize follicules hémorragiques de toutes tailles. Un follicule récemment rompu et tout petit. Pas d'autres follicules. Glande interstitielle moyenne, grenue.

OVAIRE DROIT. — Survie : vingt-deux jours après irradiation et onze jours après accouplement. Poids : 0 gr. 21. Neuf follicules hémorragiques de 1 à 2 mm. 1/2, et deux punctiformes, aucun follicule sain visible. Glande interstitielle bien développée. Aucun corps jaune.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 5 lames : 290 coupes.

Kystes sanguins et follicules hémorragiques à éléments

épithéliaux ayant subi la transformation en cellules de corps jaune.

Résidus de quelques follicules paucistratifiés en atrésie.

Follicules primaires rares. Epithélium ovarien à cellules cubiques, nombreuses formations épithéliales nodulaires. Glande interstitielle intacte. Outre les follicules hémorragiques un corps jaune vrai; dans tous ces corps jaunes plus ou moins normaux nombreuses cellules en karyokinèse.

OVAIRE DROIT. — Série sur 4 lames: 240 coupes. Même aspect que le précédent. Kystes hémorragiques mais aucun corps jaune.

OBSERVATION XIX

Lapine 29, adulte. Poids: 3 kilogrammes. A mis bas le 24 avril une portée qu'elle a nourrie.

Le cycle génital recherché pendant le mois de mai 1911 par présentation à un mâle infécond est normal.

Rut et accouplement, le 2 juin, avec mâle infécond.

Irradiation bilatérale par le dos, le 2 juin.

Filtre: 2 mm. 05. Distance peau-anticathode: 19 centimètres. Irradiation continuée dans les mêmes conditions le 3 juin, soit dose incidente totale: 20 H.

Rut suivi d'accouplement se prolonge après l'irradiation, le lendemain et les jours suivants, presque tous les jours, jusqu'au 18 juin, puis cesse pendant plusieurs mois.

Début de radiodermite, le 26 juin, mais simple chute des poils sans ulcération.

Réapparition du rut le 10 février 1912 et accouplement avec un mâle fécond, de même le 29 février (donc cycle normal).

Accouchement le 31 mars de trois petits vivants et normaux qu'elle nourrit.

Laparotomie et ablation des deux ovaires, le 6 mai 1912.
Cessation définitive des ruts.

Examen macroscopique: Même survie des ovaires : un peu moins de onze mois.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 36 Aspect normal. Nombreux follicules de toutes tailles. Plusieurs petits follicules hémorragiques. Glande interstitielle, homogène, rose.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 18. Plus petit. Quelques follicules seulement. Glande interstitielle semblable.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE : Série sur 8 lames : 400 coupes environ.

Plusieurs follicules achevés, mais souvent leur épithélium est incomplet et ils sont hémorragiques ; plusieurs véritables kystes sanguins. Quelques rares follicules en évolution, et très rares primaires. L'épithélium ovarien est le plus souvent aplati ; mais au niveau des anciens corps jaunes, il est à cellules prismatiques, avec invaginations épithéliales et formations nodulaires. Glande interstitielle abondante.

OVAIRE DROIT. — Série sur 5 lames : 400 coupes environ. Même aspect.

OBSERVATION XX

Lapine 30, adulte. Poids : 3 kg. 260. Isolée au laboratoire depuis sept jours.

Laparotomie exploratrice, le 3 mars 1911. Nombreux renflements sur l'utérus correspondant à des œufs dont la plupart en voie de résorption. Beaux ovaires à glande interstitielle bien développée et grappes de gros corps jaunes.

Accouchement, le 21 mars, d'un seul petit qu'elle ne nourrit pas.

Irradiation bilatérale par le dos, le 3 avril.

Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 17 centimètres. Durée : cinquante minutes. Dose incidente : 8 H.

Rut prolongé apparu le 5 avril et persistant tous les jours ; mais on empêche le coït.

Laparotomie exploratrice, le 2 mai. Sur l'ovaire gauche, on trouve plusieurs vésicules paraissant normales ; à droite, quelques follicules dont un hémorragique. Donc stérilisation incomplète.

Reprise du rut, le 7 mai, et accouplement avec un mâle infécond, ainsi que le 20 mai.

Mort spontanée de l'animal, le 29 mai. A l'autopsie, on trouve une rupture de l'estomac.

Examen macroscopique : Même survie des ovaires, plus d'un mois et demi (56 jours).

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 56 . 6 à 7 follicules hémorragiques de diverses tailles, noirâtres ; le plus gros a 2 millimètres. Plusieurs follicules rosés paraissant normaux. Glande interstitielle abondante. 1 corps jaune normal ; 4 autres très petits, manifestement mal développés.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 32. Seulement 2 follicules, dont 1 hémorragique. 1 corps jaune bien développé.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 7 lames : 420 coupes.

Plusieurs follicules cavitaires à lésions minimales (épaississement de l'épithélium). Plusieurs follicules hémorragiques dont les éléments épithéliaux ont subi la transformation en cellules de corps jaune. Quelques follicules paucistratifiés conservés ; rares follicules primaires.

Epithélium ovarien à cellules prismatiques, assez nombreuses formations épithéliales pleines. Glande interstitielle intacte.

OVAIRE DROIT. — Série sur 3 lames : 350 coupes.

Même aspect des lésions. Pas de follicules hémorragiques mais 1 corps jaune normal.

OBSERVATION XXI

Lapine 32, adulte. Poids : 2 kg. 900, a mis bas, il y a deux mois, une portée qu'elle a nourrie.

Le cycle génital, recherché pendant le mois de juin, par présentation à un mâle infécond, est normal.

Irradiation bilatérale par le dos, le 30 juin 1911. Filtre : 2 mm. 05. Distance peau-anticathode : 17 cm. 5. Durée : cinquante-cinq minutes. Dose incidente : 22 H.

Début de radiodermite le 19 juillet, simple chute des poils sans ulcération.

Cessation de tout rut depuis l'irradiation pendant plusieurs mois.

Réapparition du rut le 2 février 1912. Accouplement avec un mâle infécond. Nouveau rut le 19 février, puis, le 23 février, avec un mâle fécond (donc cycle génital normal).

Accouchement, le 24 mars, de six petits, vivants, bien conformés, qu'elle nourrit pendant plusieurs jours.

Laparotomie et ablation des deux ovaires, le 12 avril.

Examen macroscopique : Même survie des deux ovaires : neuf mois et demi. Poids : 0 gr. 25 et 0 gr. 28. Même aspect : sur chacun, six à huit vésicules normales d'aspect. Les follicules plus petits sont rares. Glande interstitielle bien développée, grenue, blanche. Trace de récents corps jaunes.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 5 lames : 370 coupes.

Follicules cavitaires : quelques-uns normaux, d'autres ont des lésions minimales. Plusieurs multistratifiés normaux ; quelques-uns en atresie donnent naissance à des nodules de glande interstitielle.

Les follicules primordiaux sont rares (un à deux par coupe).

L'épithélium ovarien est cubique, mais prismatique avec

invaginations au niveau des anciens corps jaunes. Peu de formations épithéliales pleines.

Glande interstitielle normale.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 2 lames : 140 coupes.

Semblable au précédent.

OBSERVATION XXII

Lapine 33, née au laboratoire le 14 décembre 1910 et maintenue isolée.

Irradiation bilatérale par le dos, le 10 juin 1911. Poids : 1 kg. 900. Filtre : 2 mm. 06. Distance peau anticathode : 16 centimètres. Durée : cinquante minutes. Dose incidente : 22 H.

Présentation régulière au mâle à la suite de l'irradiation : pas de rut.

Apparition du premier rut le 12 janvier 1912. Les ruts suivis d'accouplement avec mâle fécond se renouvellent d'abord suivant un cycle normal tous les huit ou dix jours environ pendant les mois de janvier et février. A partir de mars le rut devient plus fréquent, puis permanent avec accouplements répétés chaque jour, sans extinction du rut pendant les mois de mars et avril.

Laparotomie exploratrice et ablation de l'ovaire droit, le 6 mai. On enlève l'ovaire droit qui porte plusieurs follicules et on laisse en place l'ovaire gauche complètement atrophié, réduit à une languette jaunâtre, ne présentant aucun follicule.

Les ruts suivis d'accouplement se reproduisent les 15, 17, 20, 30 mai, comme par suite d'une habitude acquise, puis disparaissent. Poids : 2 kg. 550.

Cessation définitive des ruts à partir du 30 mai : bien que présentée régulièrement au mâle pendant plusieurs mois consécutifs, elle refuse tout accouplement. Cependant bon état général ; augmente de poids : 2 kg. 850 en septembre ; 3 kilogrammes en février 1913.

Sacrifice de l'animal le 25 février 1913 : Tout le tractus génital est atrophié et perdu dans la graisse excessivement développée du méso.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie : onze mois. Poids : 0 gr. 05
Très petit : 7 mm. 5 dans sa plus grande longueur. Sept follicules de 1 à 3 millimètres, dont plusieurs très congestionnés, mais non franchement hémorragiques. Entre eux un peu de glande interstitielle. Aucun corps jaune.

OVAIRE GAUCHE. — Survie : vingt mois et demi. Poids : 0 gr. 02. Dimensions : $8 \times 2 \times 2$ millimètres. Complètement atrophié, aucune trace de follicule.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 7 lames : 860 coupes.

Follicules cavitaires tous anormaux à des degrés variables, soit altération de l'épithélium, soit hémorragie intrafolliculaire et transformation en corps jaune, soit kyste sanguin sans épithélium.

Quelques follicules multistratifiés normaux, et rarissimes primaires.

Épithélium ovarien aplati, pas de formation épithéliale pleine.

Glande interstitielle forme un ensemble très petit, mais constitué de cordons normaux.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 3 lames : 330 coupes.

Aucun follicule. Épithélium à cellules endothéliformes. Quelques petits cordons de glande interstitielle.

OBSERVATION XXIII

Lapine 34, sœur de la précédente ; née au laboratoire, le 14 décembre 1910, et maintenue isolée.

Apparition du premier rut le 31 janvier 1912.

Le cycle génital, recherché pendant les mois de février, mars, avril, avec un mâle infécond, est normal.

Irradiation bilatérale par le dos, le 8 mai. Poids : 2 kg. 600.

Filtre : 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 20 centimètres. Durée : deux heures vingt minutes. Dose incidente : 16 H.

Début de radiodermite le 26 juin : assez étendue, mais simple chute de poils sans ulcération. Poids : 2 kg. 650.

Cessation de tout rut à partir de l'irradiation.

Réapparition du rut le 8 juillet, accouplement avec mâle normal : ces phénomènes se renouvellent plusieurs fois sans qu'il y ait fécondation.

Laparotomie exploratrice et mort de l'animal par accident d'anesthésie, le 27 juillet.

Examen macroscopique : Même survie des deux ovaires : deux mois et vingt jours. Même aspect : atrophies, très petits mais avec quelques nodules interstitiels blanchâtres sur fond gris.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 06 Aucun follicule visible.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 08. Une vésicule non rompue de 3 millimètres environ. Aucun corps jaune.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 6 lames : 560 coupes.

Un follicule cavitaire anormal et quelques très rares follicules primaires.

Epithélium ovarien cubique ; peu nombreuses formations épithéliales

Glande interstitielle en partie dégénérée à la périphérie.

Corps jaunes en régression datant d'avant l'irradiation.

OBSERVATION XXIV

Lapine 44, impubère, six mois environ et toujours maintenue isolée.

Irradiation bilatérale par le dos, le 19 juillet 1912. Poids : 1 kg. 960.

Filtre : 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 19 centimètres. Durée : soixante-dix minutes. Dose incidente : 22 H.

Radiodermite, avec simple chute temporaire des poils, sans ulcération.

Rut et accouplement avec mâle fécond, le 1^{er} février 1913.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit, le 7 février. L'utérus est congestionné. L'ovaire gauche, très atrophié, est laissé en place.

Mort spontanée de la lapine par hémorragie interne, le soir même. A l'autopsie, on trouve trois œufs greffés dans la corne droite de l'utérus.

Examen macroscopique, même survie des ovaires : six mois et demi.

OVAIRE DROIT. — Poids : 0 gr. 30. Volumineux, deux follicules hémorragiques noirâtres; tout le restant de l'ovaire est masqué par sept corps jaunes rouges, sail-lants.

OVAIRE GAUCHE. — Poids : 0 gr. 06. Très atrophié, mais porte cependant un follicule de 1 millimètre de diamètre environ.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 3 lames : 230 coupes.

Aucun follicule cavitaire, mais plusieurs en évolution qui sont normaux. Très rares follicules primaires. Epithé-lium à cellules cubiques. Glande interstitielle assez abon-dante. Corps jaunes normaux.

OBSERVATION XXV

Lapine 46, impubère, six mois environ et toujours main-tenue isolée.

Irradiation bilatérale par le dos, le 22 juillet 1912. Poids : 1 kg. 360.

Filtre : 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 19 cen-timètres. Durée : soixante-quinze minutes. Dose incidente : 18 H.

Radiodermite, avec simple chute temporaire des poils, sans ulcération.

Rut et accouplement avec mâle fécond, le 1^{er} février 1913.
Poids : 3 kg. 250.

Mort spontanée de l'animal, le 15 février. Cause indéterminée. Utérus ne porte aucune trace d'insertion d'œuf.

Examen macroscopique : Même survie des ovaires : un peu moins de 7 mois. Même aspect : petits, mais ont chacun plusieurs follicules hémorragiques. Aucun corps jaune.

Examen microscopique : Série sur deux lames : 220 coupes.

Tous les follicules cavitaires sont anormaux, le plus souvent hémorragiques. Quelques rares follicules en évolution paraissent normaux, mais encore assez nombreux primaires. Epithélium ovarien à cellules cubiques. Glande interstitielle peu abondante, mais normale.

OBSERVATION XXVI

Lapine 47, née au commencement d'avril 1912, et toujours maintenue isolée.

Rut et accouplement, avec un mâle infécond, le 6 décembre 1912. Poids : 2 kg. 950.

Irradiation bilatérale par le dos, le 6 décembre, deux heures après l'accouplement.

Filtre : 1 mm. 5. Distance peau-anticathode : 20 centimètres. Durée : cinquante minutes. Dose incidente : 16 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire droit, le 7 décembre vingt-quatre heures après l'accouplement. Le tractus génital est très congestionné. Les ovaires portent de nombreux follicules de toutes tailles. Deux follicules récemment rompus sur l'ovaire gauche et trois sur le droit.

Sacrifice de l'animal, le 19 décembre.

Examen macroscopique :

OVAIRE DROIT. — Survie : vingt-quatre heures. Poids : 0 gr. 26.

Nombreux follicules. Trois follicules récemment rompus et un hémorragique.

OVAIRE GAUCHE. — Survie huit jours. Poids : 0 gr. 12.

Grosse diminution de volume. On trouve deux points blanchâtres surélevés, arrondis, à la place des follicules rompus, dimension d'une tête d'épingle métallique. Un follicule hémorragique de 1 millimètre $1/2$. Aucun autre follicule visible.

Examen microscopique :

OVAIRE DROIT. — Série sur 5 lames : 430 coupes.

Deux follicules achevés non rompus, dont l'épithélium est presque entièrement dégénéré. Atrésie généralisée de tous les follicules en évolution. Nombreux follicules primaires la plupart altérés. Epithélium ovarien cubique. Glande interstitielle intacte.

Les trois corps jaunes en formation sont absolument normaux; aucune pycnose, aucune diminution du nombre des cellules épithéliales, qui semblent toutes évoluer régulièrement.

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 4 lames : 530 coupes.

Plus aucun follicule, sauf quelques rares primaires. Epithélium ovarien cubique. Glande interstitielle intacte.

Les deux corps jaunes sont complètement atrophiés; il ne reste plus que le squelette conjonctif entièrement développé, entre les éléments duquel ne sont plus que des débris des cellules épithéliales.

OBSERVATION XXVII:

Lapine 50. A mis bas le 26 mars 1913, d'une portée qu'elle a détruite.

Rut et accouplement le 29 mars 1913, à 9 h. $1/2$ du matin.

Irradiation bilatérale par le dos, le 29 mars à 9 heures et demie du soir (douze heures après l'accouplement.)

Filtre : 2 millimètres. Distance peau-anticathode : 17 centimètres. Durée : quarante-cinq minutes. Dose incidente : 22 H.

Laparotomie et ablation de l'ovaire gauche le 31 mars à 9 heures et demie du matin. L'ovaire droit laissé en place

porte cinq autres corps jaunes de la grossesse précédente, et cinq follicules récemment rompus.

Sacrifice de l'animal le 5 avril à 10 heures du matin (une semaine après l'accouplement.)

Examen macroscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Survie quarante huit-heures après l'accouplement, trente-six heures après l'irradiation.

Nombreux follicules. Trois anciens corps jaunes de la grossesse précédente, blancs, saillants, du volume d'une tête d'épingle en verre, cinq follicules récemment rompus d'apparence normale.

OVAIRE DROIT. — Survie de 7 jours après l'accouplement et l'irradiation. A beaucoup diminué de volume. Aucun follicule visible. Les cinq anciens corps jaunes ont gardé le même aspect, saillants, blanchâtres. En revanche les cinq autres corps jaunes qui ont succédé aux follicules rompus, sont peu visibles, forment une petite surface arrondie, à peine saillante, de la dimension d'une tête d'épingle métallique, blanche, centrée d'un point rouge.

Examen microscopique :

OVAIRE GAUCHE. — Série sur 3 lames : 250 coupes.

Atrésie généralisée des follicules en évolution. Nombreux follicules primordiaux dont beaucoup sont altérés. Glande interstitielle intacte. Les anciens corps jaunes présentent des signes de régression : protoplasma à grosses vacuoles, noyaux flétris, envahissement leucocytaire. Les follicules récemment rompus sont représentés par des corps jaunes en formation absolument normaux.

OVAIRE DROIT. — Série sur 2 lames : 250 coupes.

Résidus de follicules en évolution. Les follicules primaires sont en petit nombre. La glande interstitielle est intacte. Les anciens corps jaunes présentent sensiblement le même aspect que dans l'ovaire précédent, c'est-à-dire état de régression normale. Les nouveaux corps jaunes en formation sont extrêmement altérés ; entre les cellules conjonctives intactes, les cellules sécrétrices sont en voie de dégénérescence et de beaucoup il ne reste plus que des débris.

N° d'ordre	Survie	N° des lapines	Dose	Follicules achevés	Follicules multistratifiés	Follicules paucistratifiés	Follicules primaires	Glande interstitielle
1	15 heures 1/2	lap. 11, ov. droit	20 H.	lésions déjà nettes	lésions légères	lésions légères	lésions de beaucoup d'entre eux	intacte
2	1 jour	lap. 10, o. d.	20 H.	très altérés	id.	id.	lésions de beaucoup	id.
3	2 —	lap. 6	22 H.	id.	id.	id.	lésions manifestes	id.
4	3 —	lap. 11, o. g.	20 H.	résidus	id.	diminués de nombre, les man.	lésions manifestes	id.
5	4 —	lap. 9, o. g.	16 H.	id.	id.	lésions manifestes	très diminués de nombre	id.
6	5 —	lap. 10, o. g.	20 H.	4 altéré, résidus d'autres	id.	id.	assez rares	id.
7	8 —	lap. 19, o. g.	10 H.	résidus	résidus	rare et lésions avancées	rare	id.
8	9 —	lap. 4, o. d.	22 H.	id.	résidus	aucun	id.	id.
9	13 —	lap. 28, o. g.	16 H.	rare résidus	aucun	rare résidus	très rares	id.
10	22 —	lap. 28, o. d.	16 H.	aucun	encore quelques-uns très rares	aucun	id.	id.
11	24 —	lap. 1, o. d.	14 H.	rare résidus	aucun	résidus	rare	légèr. réduite
12	1 mois	lap. 4, o. g.	22 H.	aucun	id.	aucun	très rares	un peu réduite
13	2 —	lap. 5	30 H.	id.	id.	id.	id.	extrém. atrophiée
14	2 mois 1/2	lap. 2, o. g.	16 H.	id.	id.	id.	id.	très réduite
15	3 mois 1/2	lap. 13, o. d.	22 H.	id.	id.	id.	id.	extrém. atrophiée
16	3 mois 20 j.	lap. 16, o. g.	16 H.	id.	id.	id.	rare	id.
17	4 mois	lap. 15	30 H.	id.	id.	id.	très rares	id.
18	4 mois 1/2	lap. 14	30 H.	id.	id.	id.	id.	id.
19	5 mois 1/2	lap. 9, o. d.	16 H.	id.	id.	2 ou 3 unistratifiés	id.	très atrophiée, début de régénération périphérique en partie régénérée
20	6 mois 1/2	lap. 44	22 H.	plusieurs normaux et anormaux (3 œufs fécondés)	rare	rare	id.	
21	6 mois 24 j.	lap. 46	18 H.	plusieurs anormaux	plusieurs	plusieurs	assez nombreux	id.
22	9 mois 1/2	lap. 32	22 H.	pl. norm. (portée de 6 petits)	id.	id.	rare	bien développée
23	11 mois	lap. 29	20 H.	pl. norm. (portée de 3 petits)	très rares	très rares	id.	id.
24	11 mois 1/2	lap. 33, o. d.	22 H.	plusieurs anormaux	id.	id.	très rares	partiell. régénérée
25	14 mois	lap. 27, o. g.	22 H.	un anormal	aucun	2 ou 3 unistratifiés	id.	id.
26	15 mois	lap. 27, o. d.	22 H.	aucun	id.	aucun	aucun	quelques cordons régénérés
27	20 mois 1/2	lap. 33, o. g.	22 H.	id.	id.	id.	id.	id.

CHAPITRE IV

ÉVOLUTION GÉNÉRALE DES PHÉNOMÈNES OVARIENS APRÈS L'IRRADIATION

Ce chapitre est le développement du tableau précédent, dans lequel sont réunis, par ordre de survie après une irradiation unique, les ovaires qui ont constitué notre matériel d'étude.

Un premier fait frappant est la concordance presque générale des observations ; elles établissent la marche progressive des lésions, puis des réparations, si bien que la simple inspection de ce tableau permet de diviser en cinq périodes l'évolution générale des phénomènes ovariens après une irradiation forte, suivant la méthode indiquée au chapitre précédent.

1° Une période de disparition des follicules lésés.

1° Une période de régression de la glande interstitielle et d'inhibition des follicules éventuellement épargnés.

3° Une période de reconstitution partielle de la glande interstitielle.

4° Une période d'évolution des follicules éventuellement épargnés.

5° Une période de stérilisation définitive.

Nous allons donner un aperçu général des faits d'observations macroscopiques et microscopiques qui

caractérisent chacune de ces périodes, l'analyse exacte des lésions devant trouver place dans des chapitres ultérieurs.

Première période : Disparition des follicules lésés.

— On peut dire que les follicules subissent immédiatement l'action des rayons X ; un ovaire prélevé quinze heures et demie après l'irradiation présente déjà des signes de dégénérescence folliculaire, et, certains auteurs en ont signalé d'encore plus précoces : il n'y a donc qu'une très brève période de latence vraie avant l'apparition des lésions.

La vulnérabilité des follicules est, dans une certaine mesure, indépendante de leur degrés d'évolution ; tous sont simultanément altérés. Mais la gravité et la nature des lésions, ainsi que la marche de leur évolution sont variables ; nous pourrions décrire un processus de dégénérescence différent pour chaque catégorie de follicules, mais à peu près constant pour les follicules d'une même catégorie. Il est bien évident que l'intensité, la rapidité de la dégénérescence des follicules, sont jusqu'à un certain degré proportionnelles à l'intensité de l'irradiation : une faible quantité de rayons laissera intact un plus grand nombre de follicules, et les autres dégénéreront plus lentement.

Mais dans les conditions d'expérimentation que nous avons décrites et avec une dose unique, moyenne, allant de 18 à 22 unités H, on peut dire que tous les follicules altérés ont disparu au bout de quinze jours. Au huitième jour il ne reste plus trace des follicules primordiaux atteints ; après quinze jours la place des plus

grosses vésicules n'est plus marquée, que par des débris de zone pellucide ou des fragments d'ovules dégénérés.

Cependant, même avec les fortes doses dont nous venons de parler, il est rare qu'un ovaire soit entièrement stérilisé : presque toujours, il reste quelques follicules qu'il importe de rechercher très attentivement sur une longue série de coupes, parce qu'ils peuvent facilement passer inaperçus à cause de leur nombre minime et de leur petit volume : ce sont, en effet, toujours exclusivement des follicules au stade primaire. Malgré leur nombre infime, leur évolution ultérieure jouera un rôle si important dans la constitution de l'ovaire et la physiologie génitale, qu'il est impossible de les considérer comme négligeables, seraient-ils seulement quelques unités dans tout l'ovaire.

Dans la deuxième moitié du premier mois, après l'irradiation, l'ovaire se présente donc avec un aspect microscopique particulier, qui tient à l'absence complète des follicules en évolution et presque complète des follicules primaires, dont les quelques échantillons subsistants ne se manifestent qu'à une recherche très attentive. Mais en revanche l'irradiation n'a modifié directement et immédiatement, ni l'épithélium ovarien, ni la glande interstitielle, ni les corps jaunes constitués qui se retrouvent dans l'ovaire avec leur aspect normal.

L'examen macroscopique signale des modifications, qui correspondent aux altérations structurales de l'organe : quelques jours après l'irradiation, par suite de la résorption des follicules, le poids et le volume de

l'ovaire ont subi une diminution sensible. Nous estimons le poids moyen d'un ovaire normal de lapine adulte à 25 centigrammes. Dans nos observations les plus typiques, les ovaires prélevés avant le deuxième mois, c'est-à-dire avant la période d'atrophie de la glande interstitielle, ont déjà subi une notable perte de leur poids, qui est tombé en moyenne à 13 centigrammes ; soit une diminution de 12 centigrammes qui représente très approximativement le poids moyen des follicules dans un ovaire normal de lapine.

A ce moment, l'ovaire considéré à l'œil nu, apparaît comme un organe régulièrement cylindroïde lisse, ne montrant aucune ponctuation folliculaire, et à la surface duquel on apprécie facilement la glande interstitielle blanche, plus ou moins grenue, bien conservée.

Deuxième période : Régression de la glande interstitielle et inhibition des follicules éventuellement épargnés. — La glande interstitielle n'a présenté aucune modification du fait de l'irradiation, et l'examen histologique n'a permis d'y révéler aucun signe de destruction cellulaire. Mais l'on sait, et nous rappellerons plus loin en détails, que chez la lapine, les cellules interstitielles ne sont pas des éléments indéfiniment permanents. On rencontre dans les ovaires normaux, de ces cellules aux différentes périodes de leur existence ; et sans cesse des formes jeunes apparaissent pour remplacer les formes sénescents, qui constamment se détruisent. Ces nouvelles cellules trouvent leur origine principale dans la thèque interne

de certains follicules, qui dégénèrent spontanément par atrophie physiologique; les cellules conjonctives de cette paroi du follicule subissent en effet la transformation en cellules interstitielles. Mais lorsqu'une irradiation a provoqué dans l'ovaire la disparition des follicules, par un processus d'atrophie qui ne permet pas la transformation en tissu interstitiel des éléments de la thèque, la source principale de cette formation va se trouver supprimée. Aussi, deux mois après l'irradiation, dans ce tissu se montre un nombre relativement important d'éléments sénescents, qui s'atrophient progressivement; la glande va dans son ensemble subir une réduction considérable. Vers le quatrième mois l'ovaire présente son maximum d'atrophie. C'est, qu'en effet, pendant toute cette période, les quelques follicules primaires qui ont pu être conservés sont restés sans modifications, comme s'ils avaient subi une sorte d'inhibition. Ils ne sont pas devenus le point de départ de nodules interstitiels nouveaux.

Quant à l'épithélium ovarien, après la disparition des follicules, il a commencé à manifester une lente réduction; ses cellules ont diminué de hauteur, les invaginations (voir ch. xiv) ont disparu: l'épithélium de cylindrique est alors devenu cubique, puis aplati; enfin, il revêt la surface de l'ovaire sous forme d'un endothélium, absolument comparable à celui qui tapisse la cavité péritonéale avec lequel il se continue, sans qu'il soit possible de les délimiter l'un de l'autre.

A ce moment d'atrophie maximum, l'examen histologique montre donc une altération presque complète

de ses différents éléments : aplatissement de l'épithélium, absence presque complète de follicules, réduction extrême de la glande interstitielle. On comprend que beaucoup d'auteurs qui ont examiné un peu superficiellement des ovaires à cette période, aient conclu à la stérilisation, à l'annihilation définitive d'un organe aussi réduit.

Au cours de cette période, le poids de l'ovaire diminue naturellement encore ; il tombe à 4 et même 3 centigrammes. Il apparaît dans son ensemble comme une languette courte, aplatie, de couleur uniformément jaunâtre, sans aucun nodule de glande interstitielle et à plus forte raison sans aucun follicule visible à sa surface.

Troisième période : Reconstitution de la glande interstitielle. — Mais l'examen d'ovaires ayant une survie un peu plus longue, après le cinquième mois, révèle, qu'à la phase de régression progressive qui s'était poursuivie à partir de l'irradiation, fait suite une phase de réparation relative : l'ovaire s'accroît un peu tout d'abord par la formation d'une nouvelle glande interstitielle.

Mais, comme d'une part, nous savons que les cellules interstitielles proviennent de la thèque des follicules en évolution qui subissent l'atrésie physiologique ; comme d'autre part, les quelques follicules éventuellement conservés dans l'ovaire irradié sont restés au stade primordial et n'ont encore présenté aucun signe d'évolution, comment expliquer la production de cette nouvelle glande interstitielle ?

Ainsi que nous l'exposerons plus au long au chapitre X, les cellules conjonctives du stroma cortical peuvent subir, soit isolément, soit par petits nodules de 3 ou 4 cellules, la même transformation en grosses cellules interstitielles, que peuvent accomplir les cellules conjonctives de la thèque interne. Par ce mécanisme se reconstitue très lentement à partir de la périphérie de l'ovaire une nouvelle glande interstitielle, à mesure que l'ancienne achève d'évoluer vers la dégénérescence au centre de l'organe ; mais cette glande néoformée est naturellement de volume fort réduit, par rapport à celle qui préexistait. Pendant cette période, de même que restent non modifiés les follicules conservés, de même reste aplati l'épithélium ovarien.

Quatrième période : Evolution des follicules éventuellement épargnés. — Dans la majorité de nos expériences et malgré les fortes doses employées, la stérilisation définitive n'a pas été obtenue par une dose unique. Quelques follicules, en nombre variable, mais toujours très réduit, ont été conservés ; ils ont persisté au stade primaire, sans changer d'aspect pendant la durée des trois périodes précédentes. Ils vont cependant se mettre à évoluer, après que la glande interstitielle néoformée aura acquis un certain développement, c'est-à-dire à partir du sixième mois. Mais nous allons être obligé de subdiviser la description de cette période, car de même que le nombre des follicules conservés est plus ou moins grand, suivant l'intensité de l'irradiation, de même leur constitution est variable : tandis que les uns ont conservé une intégrité absolue et vont

évoluer d'une façon normale jusqu'à leur déhiscence physiologique et la période de maturation, d'autres portent en eux certaines tares consécutives à l'irradiation, qui vont entraîner leur évolution anormale.

a) *Ovaires contenant un certain nombre de follicules intacts.* — Leur évolution a pour conséquence une modification rapide de la structure de l'ovaire. En effet, l'atrésie physiologique de quelques-uns d'entre eux va, par la production de nouveaux nodules, considérablement augmenter la quantité de la glande interstitielle. En outre, dès qu'un follicule commence à s'accroître, l'épithélium ovarien, qui recouvre la région qu'il occupe, se modifie, ses cellules redeviennent cubiques, puis cylindriques. Après la rupture de ces follicules et principalement sur l'emplacement des corps jaunes qui leur ont succédé, l'épithélium donne même lieu à de nouvelles invaginations et proliférations. En définitive, l'ovaire recouvre sa fonction, il reprend sa structure, son aspect extérieur, ses dimensions et son poids presque normaux. Malgré cela, l'examen histologique révèle toujours l'absence complète de réserve folliculaire ; à ce moment, il n'existe presque plus de follicules primordiaux. Si la fonction peut reprendre temporairement, au point que nous avons vu une lapine à cette période mettre bas une portée de six petits absolument normaux, du moins la provision des follicules sera vite épuisée et la fin de la vie génitale de l'animal ne saurait tarder à survenir.

b) *Ovaires contenant quelques follicules mais anormaux.* — Nous avons plusieurs observations semblables. Nous verrons au chapitre de physiologie

(chap. XII) que la présence même d'un seul de ceux-ci suffit à modifier considérablement le fonctionnement génital : mais la fécondation de tels ovules, et souvent même la rupture de ces follicules anormaux ne peuvent se produire. Ainsi donc, si dans ces cas la stérilisation n'est pas en apparence réalisée, en réalité elle existe presque, puisque les animaux ne peuvent être fécondés.

Macroscopiquement, il est impossible de se rendre compte de l'état normal ou anormal de certaine vésicule observée à la surface d'un ovaire ; c'est l'expérimentation en montrant sa non-valeur fonctionnelle et c'est l'examen histologique, qui en fournissent la preuve.

Cinquième période : Stérilisation röntgénienne des ovaires. — Ainsi, l'observation, poursuivie très longtemps des ovaires de lapines irradiées, prouve que, si l'on veut rester dans des conditions physiologiquement intéressantes, il n'est pas aussi facile d'obtenir la stérilisation définitive, que plusieurs de nos devanciers l'avaient cru, bien que leurs expériences aient comporté des doses de rayons et une efficacité moindres que les nôtres.

Leur erreur tient surtout à la prolongation insuffisante de leurs expériences, qui ne leur a pas permis d'atteindre la quatrième période d'évolution des follicules conservés. Quant à la prétention de certains d'entre eux de régler des irradiations de façon à n'atteindre, dans un but d'applications thérapeutiques en gynécologie, que telle ou telle des parties constituantes de l'ovaire, elle est absolument irréalisable.

Cependant, dans certains cas très rares, nous avons pu obtenir la stérilisation complète, mais d'un seul ovaire ; aucun follicule n'avait résisté à l'irradiation. Telles sont les ovaires 26 et 27 du tableau de la page 89, l'un à quatorze mois et demi, l'autre à vingt mois et demi après l'irradiation, époque où l'influence de l'irradiation avait cessé de se faire sentir, et où les lésions consécutives étaient certainement, définitivement cicatrisées. La structure, que présentaient ces ovaires, était restée celle présentée par les ovaires à la troisième période, c'est-à-dire épithélium ovarien endothéliforme, absence complète de follicules, glande interstitielle réduite à de petits cordons cellulaires occupant le centre de l'organe. Tel est donc l'aspect histologique de l'ovaire complètement et définitivement stérilisé.

Le traitement par les rayons X à dose unique, mais forte des ovaires de la lapine (un des animaux qui se prête le mieux à cette opération), n'entraîne donc que très difficilement la stérilisation immédiate et définitive, puisque dans ces deux observations les plus favorables un seul ovaire l'était entièrement, l'autre ne contenait que de rarissimes follicules anormaux, mais suffisants pour empêcher la suppression de toute manifestation génitale. Il est bien probable cependant, que par de nouveaux progrès de technique radiologique, que par une administration de plusieurs doses logiquement espacées, il sera possible d'obtenir à coup sûr cette stérilisation absolue chez la lapine. C'est ainsi qu'une deuxième irradiation même faible, pratiquée cinq ou six mois après la première, doit facilement

provoquer la destruction des follicules épargnés, en train à ce moment d'évoluer, et par conséquent plus radiosensibles.

Cependant il importe de faire remarquer, que même pour la lapine, la dose que nous avons employée dans nos expériences paraît bien être une dose maxima. En la dépassant, il devient impossible d'éviter les conséquences de l'action des rayons sur la peau et sur les autres organes abdominaux. C'est ainsi que sur une série de quatre lapines (dont nous ne donnons pas l'observation détaillée), qui reçurent à quelques jours d'intervalle deux irradiations, soit une dose totale de 30 à 40 H, aucune n'a survécu à ce traitement; elles succombèrent toutes, soit à la cachexie consécutive à la profonde radiodermite qui était survenue malgré la filtration des rayons sur 4 millimètres d'aluminium, soit à des lésions viscérales probables, mais que pour des raisons particulières il ne nous a pas été donné de constater.

Ces expériences tendent à prouver les difficultés que présente l'obtention de la stérilisation définitive des ovaires de mammifères, même de petite taille comme la lapine. Elles semblent enfin apporter un argument à la théorie classique, mais encore chaudement discutée de la non-formation de nouveaux follicules dans l'ovaire en dehors des poussées germinatives du jeune âge.

En effet, dans les ovaires irradiés qui, à la quatrième période recommencent à fonctionner, ce sont exclusivement les follicules épargnés par l'irradiation qui rendent à l'ovaire cette activité passagère, et jamais nous n'avons pu constater la production de

nouveaux follicules venant s'ajouter aux éléments conservés. Il est vrai qu'il est possible d'objecter que l'épithélium ovarien, s'il est susceptible de donner naissance à de nouvelles cellules germinatives chez l'animal adulte, a supporté lui aussi les conséquences de l'irradiation et a pu être de ce fait définitivement stérilisé. Nous aurons plus loin à revenir sur ce sujet.

CHAPITRE VI

PHÉNOMÈNES RÉGRESSIFS DÉTERMINÉS PAR LES RAYONS X DANS LES FOLLICULES

I. LES FOLLICULES DANS L'OVAIRE NORMAL

N'ayant pas l'intention de donner une description cytologique, voire même histologique complète des follicules, ce qui pourrait augmenter ce travail d'une façon presque illimitée, nous établirons simplement parmi eux une classification, qu'il sera possible de conserver pour l'étude des lésions provoquées par les rayons X.

Tout follicule, suivant son degré d'évolution, peut rentrer dans une des quatre catégories suivantes :

- 1° Follicules primordiaux ;
- 2° Follicules en voie d'accroissement à épithélium paucistratifié ;
- 3° Follicules en voie d'accroissement à épithélium multistratifié ;
- 4° Follicules achevés.

Ce sont là quatre étapes, par lesquelles passe successivement tout follicule destiné à la maturation : étapes choisies un peu arbitrairement, et reliées par des formes intermédiaires, mais dont la distinction nous paraît d'autant plus légitime, qu'à chacune d'elles, correspond un mode d'atrésie assez particulier.

1° Follicules primordiaux. — Inutile d'insister sur la description de ces formations bien connues, qui constituent la grande majorité des follicules de l'ovaire. Les rares cellules qui forment leur épithélium sont aplaties, allongées, fusiformes, à noyau dense et étiré, et ne se distinguent qu'au prix d'une certaine attention des cellules conjonctives du stroma environnant. Chez certains, on remarque sur un côté seulement, deux ou trois cellules de l'épithélium dont le protoplasma plus abondant se rassemble autour d'un noyau arrondi; elles prennent l'apparence de cellules cubiques; c'est là un follicule primordial commençant son évolution, donc intermédiaire entre les deux premiers groupes.

2° Follicules en voie d'accroissement à épithélium paucistratifié. — L'ovocyte augmente de volume; son protoplasma, plus abondant, commence à se charger d'enclaves. L'épithélium folliculaire, formé de cellules d'abord cubiques, comprend tout au début une seule rangée de cellules régulièrement disposées autour de l'ovocyte et augmentant de nombre par mitoses, à mesure que celui-ci s'accroît; ces divisions, s'opérant ensuite par superposition, donnent naissance à une deuxième couche de cellules; l'épithélium devient bi-, puis tristratifié. Ses cellules les plus internes, par production des filaments exoplasmiques, continuent autour de l'ovocyte l'édification de la zone pellucide, commencée tout au début de ce stade. Extérieurement, séparées de l'épithélium folliculaire par la membrane vitrée de Slaviansky, les cellules

conjonctives du stroma, refoulées par l'accroissement du follicule, s'imbriquent autour de lui, en même temps que des lamelles collagènes se disposent concentriquement ; ce sera l'origine de la thèque. Enfin, en quelques points de l'épithélium, les cellules s'écartent, sécrètent, et laissent déposer entre elles le liquide folliculaire ; le follicule va devenir multistratifié, puis cavaire.

3° **Follicules en voie d'accroissement à épithélium multistratifié.** — L'ovocyte atteint à peu près son volume définitif ; son protoplasma, finement vacuolaire, contient la vésicule germinative faiblement chromatique, claire, et qui occupe le centre de la cellule ; l'ovocyte lui-même est d'abord à peu près central dans l'intérieur du follicule. La zone pellucide est constituée. L'épithélium se multiplie rapidement par karyokinèses ; ses cellules, claires, à limites imprécises, semblent former dans leur ensemble une sorte de syncytium fenêtré. Puis le liquide folliculaire, plus abondant, se collecte en une cavité cloisonnée, dont l'extension délamine peu à peu un épithélium pariétal et un épithélium ovulaire. La thèque atteint son maximum de développement ; on y reconnaît facilement une couche externe lamelleuse, une couche interne à plusieurs étages de cellules conjonctives, volumineuses, chargées d'enclaves graisseuses ; entre ces cellules cheminent les capillaires qui viennent ramper autour de la membrane basale sans jamais la traverser. Un tel follicule bombe largement à l'intérieur dans la glande interstitielle, mais ne fait pas

encore saillie à l'extérieur; il se voit, à l'œil nu, à la surface de l'ovaire comme une tache rosée, plate, transparente à travers l'albuginée et une couche de stroma corticale assez épaisse, qui le séparent de l'épithélium ovarien.

4° **Follicules achevés.** — Enfin, par quelques transformations progressives, le follicule s'achève. La tension toujours plus forte du liquide qui s'y accumule, s'exerce, à l'extérieur sur les éléments environnants et, à l'intérieur sur les cellules de l'épithélium. Du côté de la périphérie, où la résistance que le follicule rencontre à son développement est moindre, il refoule, comprime et distend tous les éléments qui le séparent de l'extérieur; il n'est bientôt plus recouvert que par les cellules de l'épithélium ovarien et quelques lamelles conjonctives de l'albuginée ou de la thèque externe. A l'intérieur, le liquide occupe une large et unique cavité centrale refoulant à la périphérie les cellules de l'épithélium pariétal; celles-ci, sur trois ou quatre couches, présentent en conséquence un aspect nouveau; elles sont tassées les unes contre les autres; aucune lacune intercellulaire ne les sépare plus; leurs limites sont nettes; on n'y rencontre presque plus de karyokinèses. Quelques grêles travées cellulaires, les *rétinacles*, rattachent, dans le fond du follicule, à cet épithélium pariétal l'ovocyte entouré de son épithélium ovulaire. Sa vésicule germinative est déplacée; elle est franchement marginale, la membrane nucléaire touchant à la membrane ovulaire.

Tel nous apparaît un follicule prêt à se rompre. Il

suffira pour cela que se produise un accouplement. Le follicule éclatant alors sous des influences encore obscures, l'ovocyte, devenu libre par rupture des rétinales, est expulsé avec son épithélium ovulaire. Les cellules de l'épithélium pariétal restées en place vont, par leur modification, édifier un corps jaune.

On ignore le temps nécessaire à un follicule pour franchir les différentes étapes de son évolution.

La question de la spontanéité de la rupture des follicules achevés ne se pose plus chez la lapine. Chez cet animal, sauf cas exceptionnels, cette déhiscence se produit, quelques heures après le coït et ne se produit que s'il y a eu accouplement. Si, pour une raison ou pour une autre, il n'a pas lieu, le follicule achevé disparaît par atresie.

II. — L'ATRESIE FOLLICULAIRE PHYSIOLOGIQUE

En quoi consiste cette atresie folliculaire dont nous avons déjà eu plusieurs fois à prononcer le nom ?

C'est une dégénérescence qui frappe et détruit le plus grand nombre des follicules au cours de leur période d'accroissement ; elle peut survenir à tous les stades de leur évolution et sans que la raison en soit encore bien claire.

Après l'achèvement de l'organogenèse, les follicules primaires contenus dans l'ovaire sont en nombre considérable ; les anatomistes les ont évalués, dans l'espèce humaine, entre 100.000 et 300.000. Or, dans cette espèce où un ovocyte arrive à maturité chaque mois

pendant les trente ans environ que dure l'activité sexuelle, 300 à 400 follicules au plus pourraient être utilisés pour assurer la fonction de reproduction. Comme dans un ovaire sénile, il n'existe presque plus de follicules, tous les autres ayant dégénéré, c'est donc bien le plus grand nombre, leur presque totalité qui disparaît par atrophie physiologique.

La dégénérescence est intense dans l'ovaire jeune; c'est ainsi que WALDEYER admet qu'au moment de la puberté les follicules ne sont plus que 30.000 à 40.000, dans l'ovaire de la femme; et BOUIN montre que chez le rat, entre la naissance et la maturité sexuelle, les deux tiers au moins des follicules se détruisent. Mais le phénomène se poursuit durant toute la vie; et l'examen d'un ovaire quelconque montre toujours plusieurs follicules à des stades différents d'involution. Nous ne chercherons même pas à énumérer les nombreux travaux écrits sur l'atrophie folliculaire : Il nous suffira pour donner une idée générale de la question, de décrire les lésions principales signalées dans chacune des parties constitutives du follicule, cellule-œuf, zone pellucide, couche granuleuse, thèque.

1° Modifications dans l'ovocyte. — Du côté du protoplasma, on a décrit des altérations diverses. Parfois il apparaît plus dense, plus homogène, plus colorable; il se charge d'une substance particulière, prenant fortement les réactifs acides, c'est la dégénérescence hyaline surtout étudiée par PALADINO (1887). Elle s'associe parfois à la dégénérescence graisseuse. Dans celle-ci, des gouttelettes colorables par l'acide osmique

se déposent dans des vacuoles, qui augmentent en nombre et en volume dans le protoplasma, à mesure que s'accroît la destruction. Dans d'autres follicules, le contour de l'ovocyte perd sa régularité, la cellule se déforme; puis le protoplasma se morcelle en fragments de dimensions variables et de nombre parfois considérable; c'est la dégénérescence granuleuse déjà signalée par PFLÜGER. En même temps se détruit la vésicule germinative, le plus souvent par pycnose ou par caryolyse.

Mais FLEMMING (1885) a mis en évidence un phénomène très curieux, dans certains ovocytes de follicules en atresie : c'est la présence d'un fuseau de direction et même l'émission d'un globule polaire, indices d'une maturation précoce provoquée par la nécrobiose.

Enfin HENNEGUY (1893) considère certaines segmentations irrégulières de l'ovocyte comme des commencements de développement parthénogénésique.

La liquidation de la cellule-œuf peut être accélérée par des cellules migratrices qui pénètrent parfois en grand nombre dans son intérieur. PFLÜGER (1863) avait déjà vu ce passage de cellules à travers la zone pellucide et pensait que ces éléments provenaient de l'épithélium folliculaire. Depuis, de nombreux histologistes ont décrit à nouveau ce processus; pour les uns, il s'agit en effet de cellules épithéliales détachées de la granuleuse et devenus capables d'amœboïsme; pour d'autres ce sont des globules blancs, ayant pénétré dans le follicule atresique.

Quoi qu'il en soit, et dans les deux cas, la plupart

des auteurs admettent un rôle phagocytaire des cellules à l'égard du matériel de l'ovocyte.

2° Modifications dans la zone pellucide. — Elle subit dès le début un gonflement considérable ; mais à mesure que s'atrophie l'ovocyte qu'elle entoure, elle se rétracte, prend un contour irrégulier et sinueux. Comme elle s'infiltré d'une matière hyaline très résistante, c'est elle qui ordinairement subsiste le plus longtemps après la disparition complète du follicule. Il n'est pas rare de la rencontrer dans une vacuole entourée de cellules interstitielles, sous forme d'une membrane plissée, contournée sur elle-même, très colorée par l'éosine ; c'est tout ce qu'il reste d'un follicule disparu par atresie. LIMON il est vrai, considère ces reliquats comme représentant la membrane de Slaviansky très hypertrophiée.

3° Modifications dans l'épithélium folliculaire. — Il se détruit le plus souvent par chromatolyse : Cette modalité de nécrobiose décrite par FLEMMING, consiste en ce que la matière chromatique du noyau, d'abord gonflée, se resserre en une masse irrégulière, puis se fragmente en grains, qui se répandent dans le cytoplasma qu'ils imbibent tout entier ; enfin la cellule dégénérée se dissout dans le liquide folliculaire.

Un deuxième mode est la dégénérescence graisseuse : la graisse se dépose en gouttelettes dans tout l'épithélium aussi bien entre les cellules que dans leur intérieur.

Les deux processus précédents se combinent souvent.

D'après SCHOTTLENDER (1891), le premier s'observe surtout dans les gros follicules, le second dans les moyens.

4° **Modifications dans la thèque.** — Pour la plupart des auteurs, à la place d'un follicule atrésique va en définitive rester un nodule conjonctif fibreux (SLAVIANSKY, SCHULIN (1881), SCHOTTLENDER, VAN DER STRICHT (1901). Les éléments de l'épithélium folliculaire subsistant, sont progressivement envahis par des cellules conjonctives, qui viendraient de la thèque et pénétreraient progressivement jusqu'au centre du follicule dégénéré, pour remplacer les éléments épithéliaux. Mais il a été également soutenu, que ces derniers pourraient se transformer en cellules conjonctives, et aussi que les leucocytes migrants formeraient le centre du nodule conjonctif.

Enfin, rappelons que, chez les mammifères à glande interstitielle très abondante, les cellules de la thèque interne des follicules pluristratifiés se modifient au cours de l'atrésie, pour se transformer en cellules interstitielles, et établir un nodule glandulaire à la place du follicule détruit. (KÆLLIKER, BOUIN, LIMON).

Ainsi les processus dégénératifs de l'atrésie portent sur tous les éléments du follicule. Mais dans quel ordre apparaissent-ils ? Les opinions des auteurs sont contradictoires à ce sujet ; alors que quelques-uns signalent les premiers symptômes d'involution dans la thèque, d'autres les placent dans l'ovocyte, d'autres dans

l'épithélium. FLEMMING, HENNEGUY croient primitive la lésion de l'épithélium nourricier, entraînant la dégénérescence de l'ovocyte ; au contraire, pour SCHOTTLÄNDER, LIMON, etc., c'est consécutivement à l'altération de celui-ci, que commence à se détruire la granuleuse.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons résumer les descriptions précédentes en disant, avec SCHOTTLÄNDER, que l'atrésie folliculaire est caractérisée, d'une façon constante, par un processus de destruction de l'œuf et de son épithélium ; d'une façon inconstante, par une édification, aux dépens des cellules de la thèque. D'après HENNEGUY : « Si l'atrophie des follicules de de Graaf, arrivés aux différents stades de leur développement, est un phénomène physiologique normal, le processus de cette atrophie est très variable, d'un follicule à l'autre, chez un même animal et dans un même ovaire. »

Ces phénomènes qui s'observent à toutes les époques de la vie de l'individu, peuvent donc atteindre tous les follicules, quel que soit leur état de développement.

Chez l'adulte, l'atrésie paraît être conditionnée par l'état général de l'individu. On sait que des animaux bien nourris et en liberté entrent plus souvent en rut, que d'autres placés en de mauvaises conditions d'existence ; chez ces derniers, on peut supposer que les follicules dégénèrent abondamment avant d'arriver à maturité. Pendant la grossesse, les follicules en évolution disparaissent également par atrésie. La seule précision que nous ayons, c'est l'influence des états pathologiques, des intoxications surtout, qui augmentent

considérablement la destruction folliculaire. Les expériences de MATCHINSKY (1900) ont fait voir, que l'injection de toxine diphtérique détermine l'atrésie du plus grand nombre des follicules, avec les dégénérescences cytologiques ordinaires. L'injection de toxine tétanique, l'intoxication par l'arsenic produiraient les mêmes effets.

Quel temps demandent les phénomènes régressifs pour s'achever ? Nous n'avons à ce sujet aucune précision, pas plus que sur le but de ces dégénérescences. Nous savons seulement, que la conséquence immédiate de l'atrésie de certains follicules, est la formation de la glande interstitielle (voir chap. x).

III. L'ATRÉSIE FOLLICULAIRE ROENTGÉNIENNE

Il est, d'une façon indiscutable, établi que les rayons X provoquent eux aussi l'atrésie des follicules. Voici donc un procédé d'expérience commode pour en suivre les détails. Mais il est curieux de constater combien les auteurs, qui nous ont précédé dans ces recherches, se sont peu préoccupés de ce problème histologique.

Seuls, à ce propos, les travaux de BERGONIE et TRIBONDEAU (1907) méritent d'être rapportés. Ils établissent comme suit la marche des phénomènes d'invololution des différents follicules :

a) *Follicules primordiaux*. — Après une latence plus ou moins longue, les altérations débutent par la pycnose du noyau, alors que le protoplasma est encore à

peine modifié. Bientôt celui-ci se densifie, se rétracte, la cellule n'ayant souvent plus que le tiers de son volume; elle finit par se dissoudre complètement, et la place en est comblée par les cellules de l'épithélium plus résistantes; enfin toute trace du follicule disparaît.

b) *Follicules en voie d'accroissement.* — Dans l'ovule, il y a également pycnose de la vésicule germinative; mais le protoplasma forme un gros îlot safranineophile irrégulier, souvent divisé en nombreux grains arrondis; son volume diminue jusqu'à la fonte complète. Souvent quelques cellules épithéliales de la granuleuse traversent la pellucide, et pénètrent dans l'ovule qu'elles phagocytent; jamais ces éléments migrants ne sont des leucocytes. La pellucide s'hypertrophie, forme un anneau homogène autour de l'ovule. Dans la granuleuse, s'interrompent brusquement toutes les karyokinèses en évolution; les cellules se détruisent par résorption sur place après phénomènes pycnotiques très nets. Enfin le follicule n'est plus qu'une cavité, limitée par une thèque, et contenant une masse rouge foncée, grumeleuse (ovule) entourée d'un anneau rouge plus pâle (pellucide); la pellucide disparaît en dernier lieu.

c) *Vésicules de de Graaf.* — Mêmes processus dégénératifs de l'ovule, de la pellucide et des cellules épithéliales. Après pycnose, de nombreuses cellules épithéliales tombent dans le liquide folliculaire et s'y dissolvent progressivement; les derniers éléments reconnaissables sont ceux de l'épithélium pariétal. Puis rapidement le liquide est résorbé par la thèque,

la vésicule s'affaisse, disparaît, en laissant des reliquats semblables à ceux des follicules précédents, mais de durée plus longue.

En conclusion, il y a conformité de ces processus avec ceux de l'atrésie physiologique; à signaler la constance des altérations pycnotiques et la propriété phagocytaire des cellules épithéliales de la granulose.

A notre tour, nous allons essayer, au moyen du matériel très abondant et régulièrement sérié que nous avons réuni, d'établir d'une façon plus précise, plus complète, la marche de l'atrésie roentgénienne des follicules chez la lapine, et d'en tirer des conclusions pour la connaissance de l'atrésie physiologique. C'est sur des ovaires irradiés une seule fois, à la dose moyenne de 20 unités H, que nous avons établi l'évolution des lésions que nous allons maintenant étudier. Nous décrirons d'abord les phénomènes cytologiques qui, consécutivement à l'irradiation, constituent la nécrobiose des éléments du follicule, nous verrons ensuite leur moment d'apparition et leur durée.

1° Follicules primaires. — D'une façon générale, on peut dire que, dans ces follicules, l'atrésie frappe d'abord l'ovocyte, et secondairement les cellules folliculeuses. En effet, le premier signe de dégénérescence apparaît dans la vésicule germinative sous forme d'une rétraction de la chromatine nucléaire, dont les cario-

somes viennent s'agglutiner en un amas irrégulier. Souvent le noyau tout entier subit aussi un déplacement qui le rend excentrique ; on voit alors la membrane nucléaire jointive aux cellules folliculaires, limitant une cavité tendue, au centre de laquelle se trouve le paquet chromatique. Le cytoplasme se modifie également : il semble se condenser, devient grenu, plus fortement acidophile, et cette transformation progressive commence ordinairement autour du noyau, s'étendant peu à peu, provoquant la figure d'un croissant granuleux qui entoure la vésicule germinative par sa concavité (fig. 2, I).

Puis l'ovocyte subit une rétraction dans son ensemble. Le liquide nucléaire se résorbant, la cavité s'affaisse, la membrane nucléaire se plisse, enfin disparaît. Le paquet chromatique, plongé directement dans le protoplasma, ou bien s'y dissout progressivement par chromatolyse en perdant sa basicchromaticité, ou bien, plus rarement, il achève son processus de pycnose, se rétractant en une boule homogène très colorable par les réactifs basiques (fig. 2, II).

La condensation du protoplasma en une masse finement granuleuse, de plus en plus dense et colorable par l'éosine, s'accompagne de la réduction du volume général de l'ovocyte, sans que pour cela le follicule dans son ensemble diminue de taille ; en effet, les cellules de l'épithélium grossissent et envahissent la cavité folliculaire. Les contours de ces éléments, peu visibles dans le follicule sain, deviennent plus nets ; chaque cellule s'arrondit, prend vraiment l'aspect épithélial ; son protoplasma plus abondant devient clair et s'étend

vers le centre du follicule. Le noyau perd son aspect sombre et fusiforme, se déplace vers le milieu de la cellule ; il s'accroît, mais présente une grande irrégularité de contours, ce qui semble une preuve de son activité fonctionnelle (fig. 2, III).

C'est que, en effet, après la destruction de l'ovocyte par autolyse, les cellules épithéliales vont achever par phagocytose la liquidation de ses débris. On les voit se charger, dans l'intérieur de leur protoplasma, de petites boules éosinophiles homogènes, très régulièrement arrondies, de dimensions variables, et qui sont des fragments du protoplasma dégénéré de l'ovocyte ; souvent le noyau des cellules folliculeuses est tangent à quelques-unes de ces inclusions, qu'il semble comme embrasser dans ses prolongements. A mesure que se poursuit le phénomène, le résidu vitellin de l'ovocyte diminue, se fragmentant en nouvelles boules, absorbées à leur tour par les cellules folliculaires, tandis que celles-ci s'étendent et deviennent plus centrales, occupant peu à peu toute la cavité du follicule (fig. 2, IV).

Lorsque la liquidation des débris de l'ovocyte touche à sa fin, les cellules épithéliales vont cependant dégénérer à leur tour ; leur noyau devient pycnotique. C'est alors seulement que le follicule perd ses limites précises après dissolution de la membrane basale (fig. 2, V).

Quelques cellules épithéliales plongées dans le stroma conjonctif ambiant sont encore reconnaissables à leur grosseur, à leurs inclusions de boules éosinophiles, à la pycnose du noyau ; puis ces derniers

vestiges ayant disparu, rien ne reste pour marquer la place occupée antérieurement par un follicule primaire.

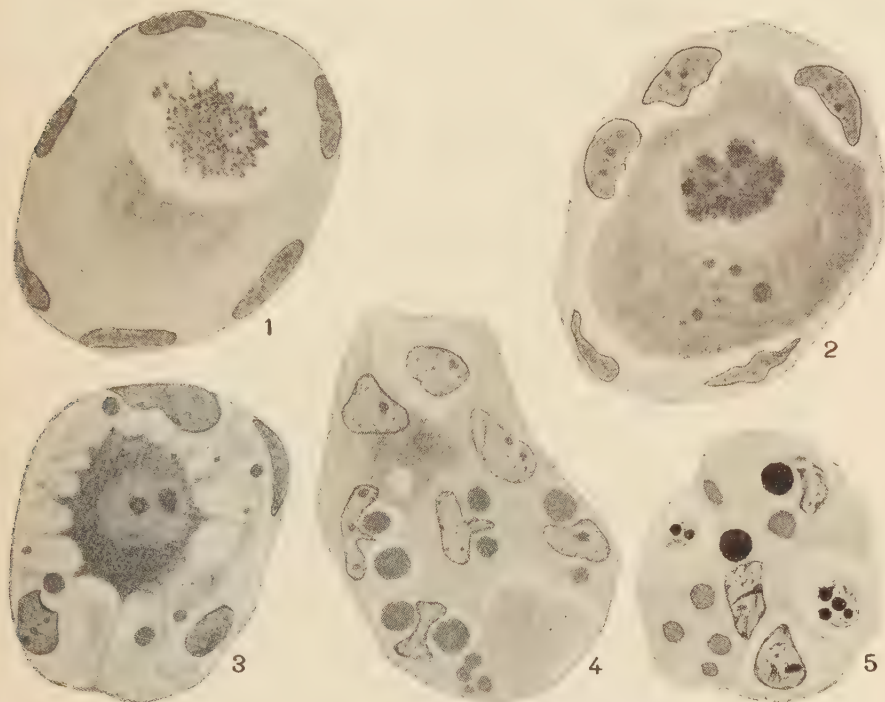


FIG. 2. — Marche de la dégénérescence des follicules primaires après une irradiation.

- I, Début de pycnose du noyau et condensation du protoplasma (survie, 15 heures et demie). II, Formation de boules éosinophiles dans le protoplasma de l'ovocyte (survie, 24 heures). III, Englobement par les cellules épithéliales des débris de l'ovocyte (survie, 2 jours). IV, Liquidation des débris de l'ovocyte (survie, 2 jours). V, Dégénérescence des cellules épithéliales (survie, 3 jours). Grossissement : 1200.

S'il existe quelques variantes à cette description du processus d'atrésie le plus habituel, du moins ce ne sont que des modifications de détail ; il en est de même en ce qui concerne la marche du phénomène.

Dans un ovaire prélevé quinze heures et demie après irradiation, les altérations sont déjà manifestes ; beaucoup d'ovocytes ont leur noyau à chromatine agglutinée, et la condensation protoplasmaticque débute. Quelques-uns, rares il est vrai, ont même leur ovocyte réduit en un bloc compact ; mais à côté, beaucoup d'autres paraissent intacts. Après vingt-quatre heures, une plus grande proportion de follicules sont atteints ; mais c'est quarante-huit heures après l'irradiation, que les altérations présentent leur maximum d'extension, et portent sur la plupart des follicules. Il est toutefois curieux de remarquer l'inégalité du stade de leur involution ; les uns montrent un simple début d'autolyse ovulaire, beaucoup sont au dernier stade de dégénérescence des cellules épithéliales ; quelques-uns, très rares, paraissent conservés dans leur intégrité, et rien ne permet d'expliquer la raison de cette marche plus ou moins rapide de la dégénérescence, dans un même ovaire, et pour des éléments de même type. Au troisième jour, le nombre des follicules a déjà considérablement diminué et beaucoup ont disparu sans laisser aucune trace. La liquidation s'achève rapidement dans les quelques jours suivants, et on peut dire qu'à la fin du premier septenaire après l'irradiation, tous les follicules frappés ont disparu. Suivant la quantité de rayons reçus, les survivants sont plus ou moins nombreux ; nous étudierons plus loin leur évolution ultérieure (voir chap. VII).

En conclusion, nous pouvons résumer l'atrésie röntgénienne des follicules primaires en disant : 1° qu'elle commence immédiatement après l'irradiation

et sans aucune période de latence ; 2° qu'elle atteint d'abord l'ovocyte et dans un second temps les cellules épithéliales ; 3° que les cellules épithéliales, quoique irradiées et devant dégénérer, exercent cependant une action phagocytaire sur les débris de l'ovocyte ; 4° que trois jours suffisent pour que s'achève la disparition complète des éléments du follicule.

2° Follicules à épithélium paucistratifié. —
Comme dans la forme précédente, la dégénérescence

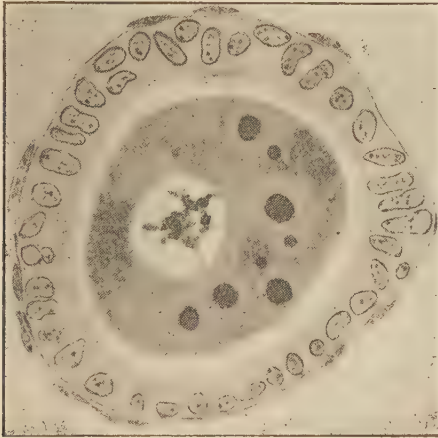


FIG. 3. — Follicule à épithélium à cellules cubiques
au début de sa dégénérescence.

Présence dans le protoplasma de l'ovocyte de boules éosinophiles
(survie, 24 heures). Grossissement : 610.

des cellules de l'épithélium folliculaire ne débute qu'après que celle de l'ovocyte est achevée. Dans la vésicule germinative, la chromatine s'agglutine, puis après disparition de la membrane nucléaire, ou bien se fond par chromatolyse dans le protoplasma, ou

bien se pycnose en une goutte chromatique plus longue à se résorber. Le protoplasma subit également une condensation : d'abord, comme autour d'autant de centres d'attraction, sous forme de boules éosinophiles, réfringentes, très arrondies, qui grossissent



FIG. 4. — Follicule à épithélium à cellules cubiques en voie de dégénérescence.

Décomposition du protoplasma. F.o.s. = follicule sans ovule (survie, 3 jours). Grossissement : 540.

progressivement (fig. 3). Bientôt, l'ovocyte aux contours très nets semble formé de fragments plus ou moins gros et nombreux, c'est la dégénérescence granuleuse des auteurs (fig. 4). Enfin parfois la condensation en masse, ou la réunion de ces fragments, fait

de l'ovocyte un globe éosinophile dans lequel on ne distingue plus le noyau.

Ici encore, ce sont les cellules folliculeuses, qui vont maintenant intervenir, pour liquider par phagocytose la substance de cet ovocyte dégénéré. Mais deux cas sont à distinguer parmi ces follicules à épithélium paucistratifié :

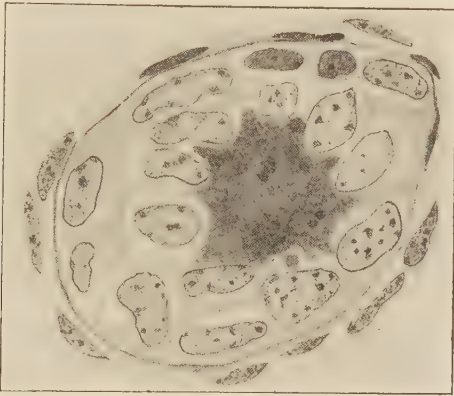


FIG. 5. — Follicule à épithélium à cellules cubiques en voie de dégénérescence.

(Survie, 4 jours). Grossissement : 700.

a) Les plus petits d'entre eux, ceux qui correspondent à des follicules à épithélium uni ou bistratifiés, établissent une sorte de transition avec le mode de nécrobiose des follicules primordiaux ; ils ont, en effet, avec ceux-ci un caractère de structure commun, c'est l'absence de zone pellucide, si bien que les cellules épithéliales sont en contact à peu près direct avec l'ovocyte.

Il va dès lors se passer ce que nous avons décrit à

propos des follicules primordiaux ; les cellules épithéliales, et surtout les plus internes, incluent peu à peu dans leur protoplasma les boules éosinophiles,



FIG. 6. — Follicule à épithélium paucistratifié
au début de sa dégénérescence.

Condensation du protoplasma de l'ovocyte. Epithélium folliculaire intact
(survie, 2 jours). Grossissement : 600.

fragments du vitellus de l'ovocyte ; celui-ci, au centre de la cavité folliculaire, diminue progressivement, tandis que les cellules liquidatrices s'étendent à sa place (fig. 5). Ce n'est qu'après la disparition complète des débris ovulaires, que s'observe la picnose

des cellules épithéliales, qui successivement se détruisent, le follicule disparaissant suivant le même mode décrit pour les follicules primordiaux.

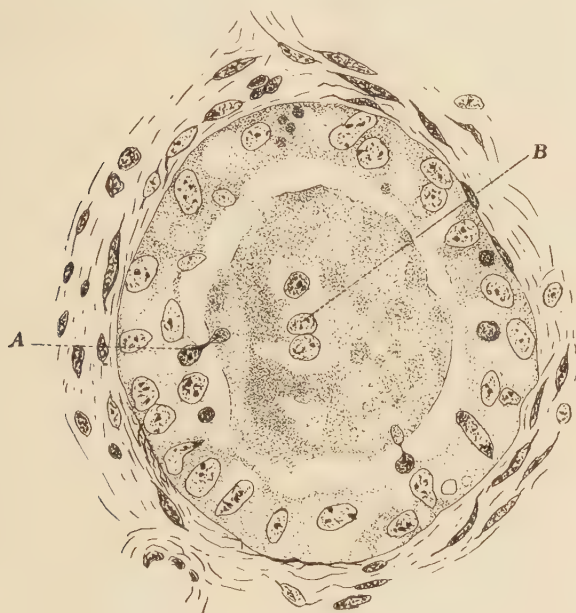


FIG. 7. — Follicule à épithélium paucistratifié en voie de dégénérescence. Diapédèse des cellules de l'épithélium dans l'ovocyte à travers la pellucide (dissoute par le fixateur).

A, Cellules épithéliales ayant l'aspect de leucocytes traversant la pellucide; B, Noyaux de cellules épithéliales ayant déjà pénétré dans l'ovocyte; (survie, 4 jours). Grossissement : 640.

b) Dans les follicules paucistratifiés, chez lesquels une zone pellucide bien développée sépare nettement la granuleuse de l'ovocyte, tandis que ce dernier subissait la nécrobiose que nous avons décrite, les cellules épithéliales paraissaient peu modifiées (fig. 6) (il faut noter cependant un phénomène très précoce et très

net, la cessation complète de toute karyokinèse). Ces cellules vont cependant jouer un même rôle phagocytaire à l'égard de l'ovocyte; mais pour cela elles devront traverser la zone pellucide. Aussi, les voit-on présenter des propriétés migratrices; individuelle-

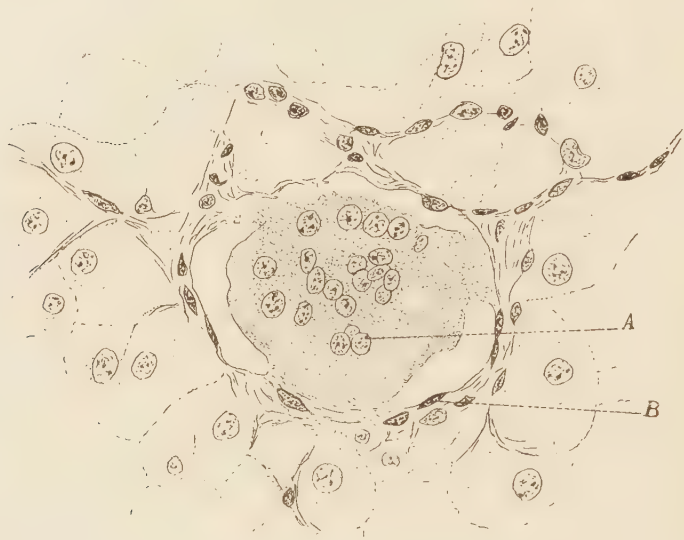


FIG. 8. — Follicule à épithélium paucistratifié en voie de dégénérescence.

Les cellules épithéliales A ont pénétré dans l'ovocyte dégénéré;
B, Cellules conjonctives indifférenciées de la thèque (survie, 5 jours). Grossissement : 610.

ment elles s'allongent, se rapprochent de la pellucide, se déforment, présentent l'aspect de cellules en boutons de chemise, à cheval sur la zona, moitié dans l'ovocyte, moitié hors de lui (fig. 7). Successivement, toutes les cellules vont entreprendre ce mouvement, et il arrive un moment où le follicule n'est plus constitué

que par la thèque, limitant une grande vacuole, dans laquelle flotte l'ovocyte entouré de sa pellucide. L'emplacement de l'épithélium folliculaire est alors complètement déshabité. Quant à l'ovocyte, il est littérale-



FIG. 9. — Follicule à épithélium paucistratifié en voie de dégénérescence.

Ovule dégénéré contenant encore quelques noyaux de cellules épithéliales immigrées. P. = pellucide hypertrophiée et transformée (survie, 8 jours). Grossissement : 610.

ment bourré de noyaux de cellules épithéliales très reconnaissables, et son aspect est celui d'une véritable cellule géante (fig. 8).

Peu à peu le protoplasma semble résorbé par les cellules immigrées; l'ovocyte se réduit, ses contours se

fondent, la pellucide s'affaisse, devient sinueuse; quand elle n'entoure plus que quelques débris ovulaires, les noyaux des cellules migratrices se pycnosent à leur tour (fig. 9). Enfin dans la vacuole limitée par la

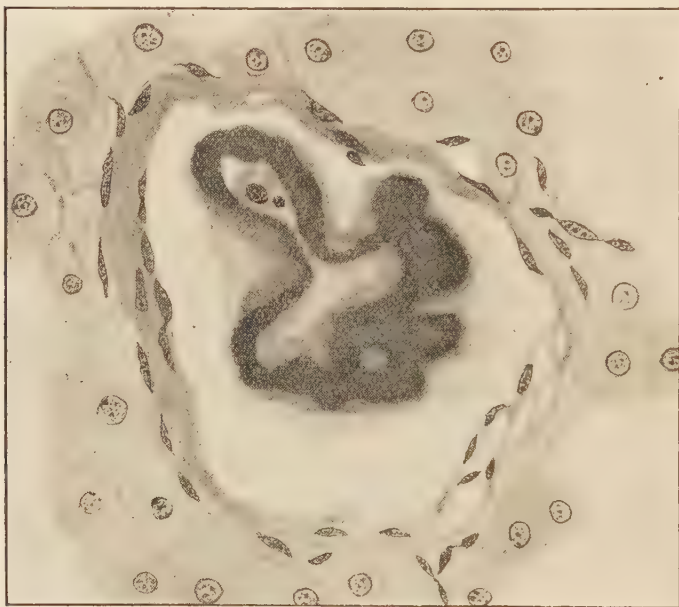


FIG. 10. — Follicule à épithélium paucistratifié
à la fin de sa dégénérescence.

Vacuole à thèque fibreuse; au centre, la pellucide transformée, plissée, entourant les vestiges de l'ovocyte et les débris des cellules épithéliales immigrées; (survie, 9 jours). Grossissement : 570.

thèque fibreuse, il ne persiste plus que la pellucide plissée, plus ou moins enroulée ou morcelée; et cette formation décrite par tous les auteurs se maintient encore quelque temps (fig. 10).

Il est certain qu'au cours de cette atresie. La pellu-

cide a subi une transformation chimique particulière, une sorte de dégénérescence hyaline, qui l'a rendue très résistante ; on s'en rend compte sur des pièces fixées au liquide de Tellyesnicky, lequel dissout plus ou moins la pellucide ordinaire des follicules sains ou même en voie d'atrésie, mais respecte au contraire, et rend même très évidente cette formation sur des follicules déjà avancés en dégénérescence.

Comment évoluent dans le temps ces phénomènes à la suite de l'irradiation ? Après quinze heures et demie, quelques follicules présentent déjà les premiers signes de leur atteinte : c'est la formation de boules encore petites et en petit nombre, parsemées dans le protoplasma. A la vingt-quatrième heure, elles sont plus abondantes et s'observent dans beaucoup plus de follicules ; on ne peut plus trouver de karyokinèse dans aucun d'entre eux. Après deux jours, les lésions ovulaires sont beaucoup plus généralisées mais à des degrés variables ; en revanche dans l'épithélium folliculaire, toujours aucune modification. Ce n'est qu'au troisième jour que commence, dans quelques follicules, la migration des cellules épithéliales dans l'ovocyte en dégénérescence avancée ; aux quatrième et cinquième, le phénomène est à son maximum. Huit jours après l'irradiation, les cellules épithéliales, qui forment des sortes de cellules géantes avec l'ovocyte, dégèrent elles-mêmes. Enfin à la fin du premier mois, la plupart des derniers vestiges folliculaires ont disparu.

Avant de passer à l'étude des follicules plus avancés, nous voulons insister sur cette curieuse

migration des cellules épithéliales dans l'intérieur de l'ovocyte dégénéré. PFLÜGER (1863) est le premier qui signala des cellules migratrices, ressemblant aux éléments de l'épithélium, groupées dans l'intérieur d'ovules atrésiques, ou plantées comme des clous dans la pellucide. Puis LINDGREEN (1877), WAGENER (1879), SCHULIN (1881), VON SEHLEN (1882), BONNET (1884), VIRCHOW (1885), PETIT-PIERRE (1889), VAN DER STRICHT (1901), ont plus ou moins longuement décrit ce phénomène, qui depuis longtemps déjà a donc frappé les observateurs. Plusieurs d'entre eux se sont demandé, si ces éléments migrants indiscutables sont bien des cellules de l'épithélium folliculaire, ou si ce sont tout simplement des globules blancs. Après ce que nous avons dit, il n'est pas douteux (et la majorité des auteurs précédents le supposaient) qu'il s'agit bien là d'une migration des cellules épithéliales. Dans la quantité considérable de follicules en atrésie à tous les stades, que permet d'étudier l'irradiation expérimentale des ovaires, on peut suivre les passages successifs de cette mobilisation cellulaire. D'ailleurs les phénomènes de phagocytose, que nous avons vu effectués par les cellules épithéliales dans les plus jeunes follicules, nous expliquent le rôle que vont remplir ces mêmes éléments dans l'ovocyte des follicules plus évolués.

Enfin, jamais, ni autour, ni dans l'intérieur des follicules de cette dimension, nous n'avons, au cours de l'atrésie, observé la présence indiscutable de leucocytes.

Les sortes de cellules géantes, que constituent ainsi

dans l'ovocyte dégénéré les éléments imigrés, sont tout à fait typiques. Le nombre des cellules incluses peut-être considérable, 30, 50, 100 et plus; elles y sont disposées sans ordre; leurs noyaux sont très caractéristiques, en intégrité parfaite; mais il est intéressant de constater que les limites cellulaires sont absolument invisibles; les noyaux semblent directement plongés dans le protoplasma densifié, sans qu'on puisse d'aucune manière mettre en évidence leur protoplasma propre. Aussi nous demandons-nous, s'il ne s'agit pas là d'un exemple du phénomène si curieux, décrit par GUIEYSSE-PÉLISSIER (1908), sous le nom de *caryoanabiose*.

3° Follicules à épithélium multistratifié. —

A partir d'un certain stade de développement des follicules, apparaît une modification très caractéristique dans l'évolution des phénomènes nécrobiotiques de l'atrésie. Jusque là, l'épithélium folliculaire ne paraissait guère impressionné directement par les rayons X, mais dégénérât secondairement à la destruction de l'ovule; désormais, il devient de plus en plus fragile, et présente des lésions d'autant plus précoces et profondes après la roentgénisation, que le follicule approche du terme de son évolution (fig. 11 et 12).

C'est ainsi que dans les follicules multistratifiés, l'épithélium est très rapidement, mais partiellement atteint, après une irradiation. On constate au milieu de cette sorte de syncytium, que constituent les cellules, un grand nombre d'éléments à noyau pycno-

tique. Comme en même temps disparaissent toutes les karyokinèses, et qu'il ne s'en reproduira plus désormais dans l'épithélium, il est vraisemblable que ce sont

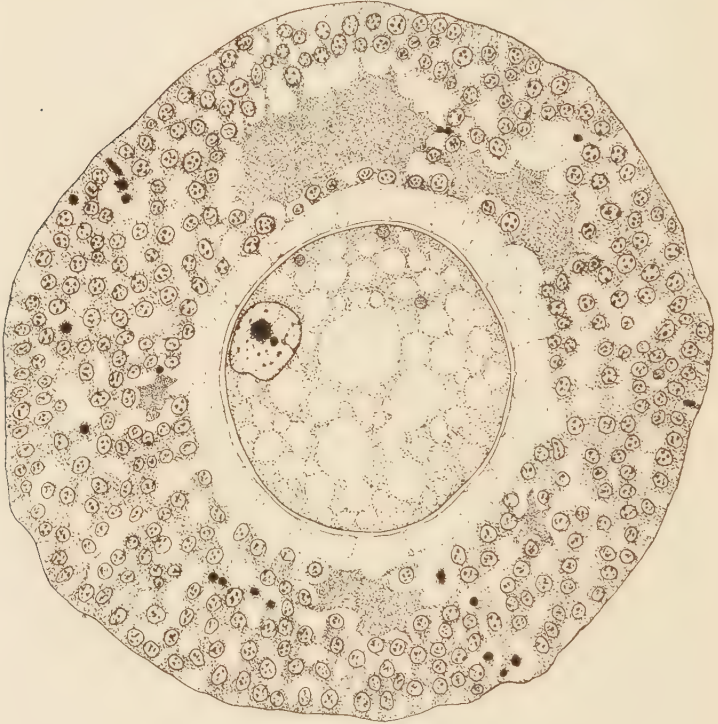


FIG. 11. — Follicule à épithélium multistratifié
au début de sa dégénérescence.

Vacuolisation du protoplasma de l'ovocyte, vésicule germinative marginale. Quelques cellules épithéliales dégénérées; (survie, 24 heures). Grossissement, 310.

les éléments en division, et sur le point se diviser au moment de l'irradiation, qui ont ainsi dégénéré; (le fait est d'ailleurs connu, que les cellules en karyokinèse offrent une moindre résistance aux rayons X.) La dégénérescence de ces éléments épithéliaux est

caractérisée par leur rétraction en masse ; ils se détachent de la masse protoplasmique environnante, forment une boule éosinophile, dans laquelle le noyau pyknotique, d'abord fortement basophile, se fond peu à peu

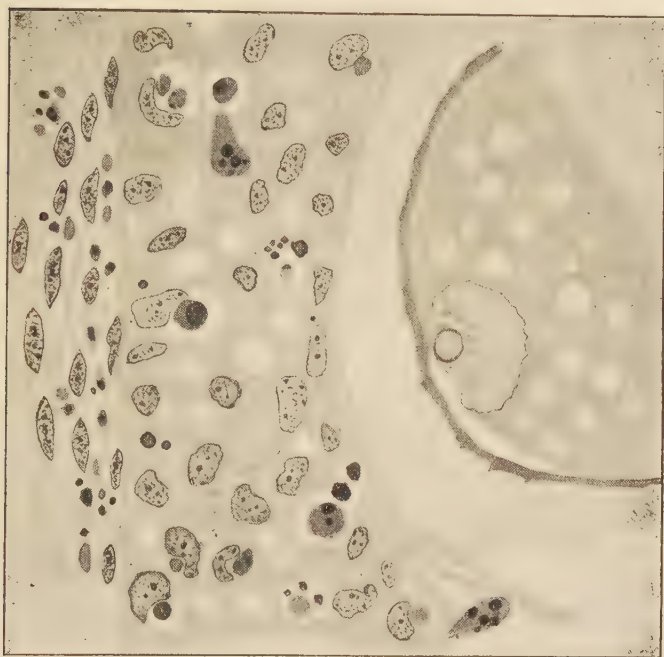


FIG. 12. — Follicule à épithélium multistratifié en voie de dégénérescence.

De nombreuses cellules dans l'épithélium et dans la thèque sont dégénérées; (survie, 2 jours). Grossissement : 600.

par chromatolyse. Ces fragments arrondis sont entourés par une vacuole claire, dans laquelle ils semblent flotter, et qui marque le champ antérieur de la cellule saine. La résorption de ces débris cellulaires est assez rapide ; mais il est intéressant de signaler, qu'elle semble

s'effectuer avec le concours des cellules épithéliales environnantes restées saines, qui, ici encore, paraissent tout à coup douées d'un pouvoir phagocytaire temporaire ; on est en effet frappé par le remarquable voisinage qui existe souvent entre une cellule dégénérée et un noyau normal de cellule saine.

Quoiqu'il en soit, il ne reste bientôt plus que la place occupée antérieurement par les cellules dégénérées, sous forme de petites lacunes disséminées ; si bien que l'épithélium se présente avec un aspect clair, pauvre en éléments cellulaires et très richement vacuolisé.

Cependant, les autres constituants du follicule dégénèrent également : dans l'ovocyte, une des premières manifestations de l'atrésie est le déplacement du noyau, qui de central devient marginal, tandis que sa chromatine se ramasse en gros nucléoles vacuoliformes ; ce sont là des phénomènes qui normalement préparent la maturation de l'ovule. Le protoplasma ou bien se condense, ou bien le plus souvent se crible de vacuoles de plus en plus volumineuses et abondantes, dans lesquelles nous n'avons pas pu par l'hématoxyline au fer, colorer de substance lipoyde, mais qui contiennent vraisemblablement des produits de dégénérescence grasseuse.

Nous savons, que ces follicules multistratifiés sont caractérisés normalement, par le développement considérable de la thèque interne, destinée, en cas d'atrésie physiologique, à se transformer en cellules interstitielles. Mais les rayons X ne ménagent pas ces éléments en voie de différenciation ; et on voit parmi eux un nombre considérable de figures de dégéné-

rescence, tandis que des vaisseaux, diapédèsent d'abondants leucocytes, qui semblent venir liquider les débris des cellules atteintes. Aussi ne faut-il pas s'étonner de ce qu'aucun nodule interstitiel ne puisse s'édifier à la place du follicule.

Cependant jusque-là (troisième ou quatrième jour après l'irradiation) le follicule, malgré toutes les altérations que nous venons de décrire, garde encore son aspect général reconnaissable, chacun de ses éléments constitutifs ayant conservé ses rapports et la place qu'il occupe dans le follicule sain. C'est alors que la membrane vitrée de Slaviansky subit une hypertrophie considérable et prend le même caractère hyalin, avec accentuation de la colorabilité, qu'on observe dans la pellucide; puis semblent s'en détacher des cloisons fibreuses secondaires, qui de sa face interne pénètrent dans l'épithélium entre les cellules conservées, tandis que cette même vitrée se relie sur sa face interne aux formations fibreuses de la thèque. Les cellules épithéliales conservées se modifient à leur tour, s'étirent, leur noyau s'allonge, elles deviennent fusiformes, étoilées, anastomosées (fig. 13).

Que se passe-t-il en réalité? Y a-t-il substitution de tissu conjonctif venu de la thèque à travers la vitrée dissociée? Y a-t-il transformation sur place des cellules épithéliales en éléments conjonctifs? C'est cette dernière opinion qui semble plutôt ressortir de l'examen de nos préparations colorées par la méthode de Mallory, mais à ce sujet nous ne saurions observer une trop grande réserve. Toujours est-il que l'emplacement de l'épithélium folliculaire est désormais

occupé par des éléments du type conjonctif, qui tendent de plus en plus à se confondre avec les éléments semblables de la thèque et du stroma conjonctif périphérique, toute limite du follicule disparaissant.

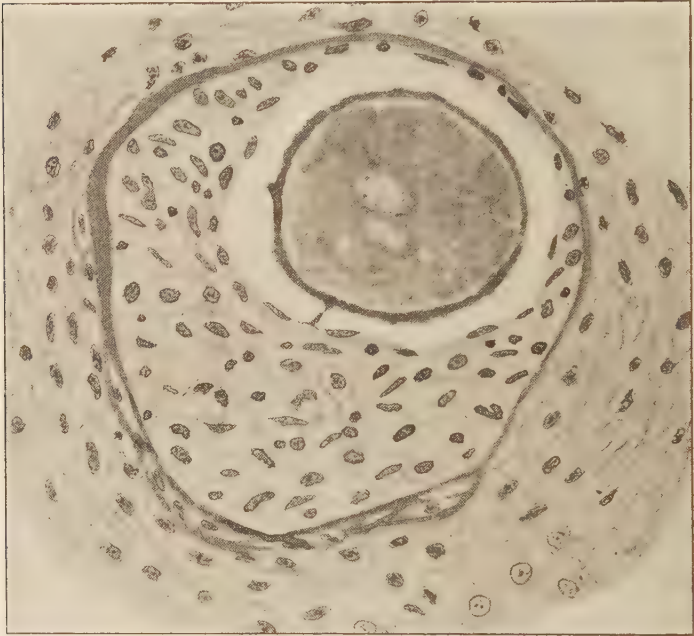


FIG. 13. — Follicule à épithélium multistratifié en voie de dégénérescence.

L'épithélium folliculaire conservé a pris l'aspect d'un tissu conjonctif. Hypertrophie de la membrane de Slaviansky (survie, 5 jours). Grossissement : 300.

Au centre du follicule les débris ovulaires se résorbent ; la cavité folliculaire s'affaisse, puis disparaît, ne contenant plus qu'une pellucide sinueuse ; il ne subsiste bientôt plus qu'un nodule conjonctif à cellules fusiformes indifférenciées, qui se fond dans le stroma cortical.

Si nous voulons nous rendre compte de l'évolution dans le temps de tous ces phénomènes, nous constatons, que quinze heures et demie après l'irradiation, les follicules multistratifiés contiennent déjà un ovule à début de vacuolisation dans le protoplasma, avec vésicule germinative périphérique. L'épithélium et surtout la thèque renferment de nombreuses cellules à noyau pycnotique. A vingt-quatre heures les cellules de la granuleuse restées saines, semblent en train de liquider les débris de celles qui sont dégénérées, et la thèque est envahie par des globules blancs. Au troisième jour, l'ovule très vacuolisé se ratatine; l'épithélium est très appauvri, ses cellules sont anastomosées, étoilées; les éléments détruits sont liquidés; la membrane de Slaviansky s'épaissit.

Ensuite les phénomènes se poursuivent lentement, en s'accroissant progressivement, et on peut dire que de tous les follicules, ce sont les multistratifiés qui mettent le plus longtemps à disparaître. En effet, dix jours après l'irradiation, on en voit encore qui sont reconnaissables et en voie de résorption lente; leur fusion dans le tissu conjonctif ambiant demande environ un mois. Cependant, dans des cas d'irradiation faible, quelques-uns peuvent réparer leurs lésions, évoluer en follicules mûrs à éléments épithéliaux réduits il est vrai, mais capables de subir la transformation en cellules sécrétrices du corps jaune.

4° Follicules achevés. — Les phénomènes que nous allons y rencontrer se rapprochent par beaucoup de points de ce que nous venons de décrire, mais avec

unè caractéristique encore plus typique. L'épithélium folliculaire présente ici une susceptibilité extrême à l'irradiation ; presque immédiatement, on constate une véritable fonte de ses éléments, une nécrobiose en masse des cellules. Elles se condensent également en débris éosinophiles, arrondis, dans lesquels persistent quelque temps des débris nucléaires, puis tombent dans le liquor folliculi et s'y dissolvent. Mais un fait curieux, est la différence très nette, qui existe entre la susceptibilité de l'épithélium pariétal et celle de l'épithélium ovulaire : le premier disparaît en masse et immédiatement ; au contraire les seules cellules épithéliales, qui peuvent être conservées, ou persistent quelque temps, sont toujours celles de l'épithélium qui entoure immédiatement l'ovule (fig. 14).

Du côté de la thèque, réduite, comme nous le savons, dans cette espèce de follicules, les vaisseaux laissent passer en grande abondance des globules blancs, qui traversent la vitrée si mince de ces follicules, et en envahissent la cavité, se mélangeant aux débris des cellules de la granuleuse, pénétrant parfois, mais toujours en petit nombre, dans l'intérieur de l'ovocyte.

Enfin, ce dernier élément peut présenter des modalités très diverses de dégénérescence cellulaire, et l'on y retrouve tous ceux décrits par les auteurs dans l'atrésie physiologique. Ce sont d'abord et surtout, d'une façon constante peut-on dire, et de suite après l'irradiation, des signes de maturation précoce, avec figures de division du noyau de l'ovocyte, ainsi que l'avait signalé FLEMMING, le premier, dans des follicules en

atrésie physiologique. On trouve d'abord des cinèses normales, avec émission de globule polaire; mais

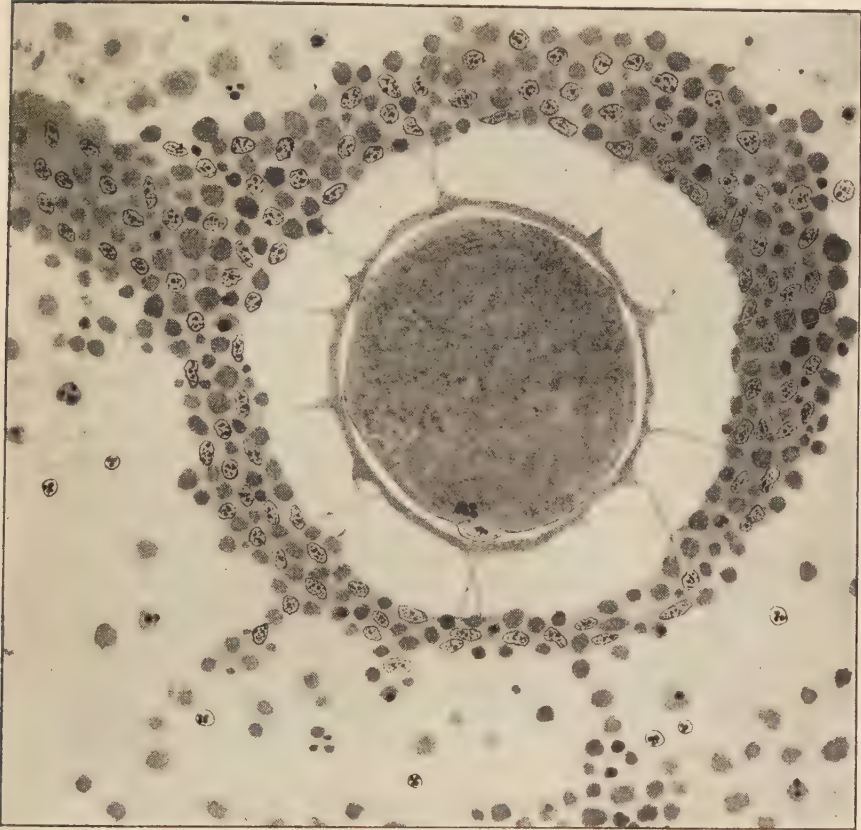


FIG. 14. — Région ovulaire d'un follicule achevé au début de sa dégénérescence.

Mitose de la vésicule germinative et expulsion d'un globule polaire; chromatolyse de l'épithélium mais conservation de quelques cellules de l'épithélium ovulaire; envahissement leucocytaire (survie, 15 heures et demie). Grossissement : 380.

l'ovule se modifiant profondément dans son ensemble, des anomalies interviennent, des fuseaux de direction

incapables d'achever leur division, restent en cet état plusieurs jours, jusqu'à la désagrégation de la chromatine, ou bien les chromosomes se disséminent dans le protoplasma, y donnant naissance à plusieurs petites vésicules germinatives.

Le protoplasma lui-même s'est cependant condensé en une masse unique, homogène, très éosinophile, rétractée ; sous cette forme de résistance, l'ovocyte peut se maintenir très longtemps après destruction des autres parties du follicule ; ceci correspond à la dégénérescence hyaline de PALADINO.

Souvent aussi, cette masse se fragmente en plusieurs éléments, qui s'arrondissent, semblent s'individualiser ; parfois l'ovule paraît même opérer de véritables bourgeonnements : c'est le phénomène de division parthénogénésique décrit par HENNEGUY. Cette fragmentation peut être poussée à un degré extrême, certains des éléments contenant des particules nucléaires, la plupart point.

Le plus souvent, le liquide folliculaire s'est très rapidement résorbé et le follicule s'est affaissé ; il persiste alors une thèque fibreuse entourant l'ovocyte fragmenté ou hyalin (fig. 15). Mais il arrive quelquefois que la membrane vitrée, très mince, dans ces follicules, et qui, seule, sépare la cavité folliculaire des capillaires de la thèque, se rompt et, par suite de la diminution de sa pression intérieure le follicule est envahi par du sang et devient hémorragique.

De semblables kystes hémorragiques peuvent se conserver longtemps sous cette forme, et quelques mois plus tard, des granulations pigmentaires, qui

marquent leur emplacement, se retrouvent souvent incluses dans des cellules conjonctives et interstitielles.

Nous verrons plus loin (chap. XII) l'importance

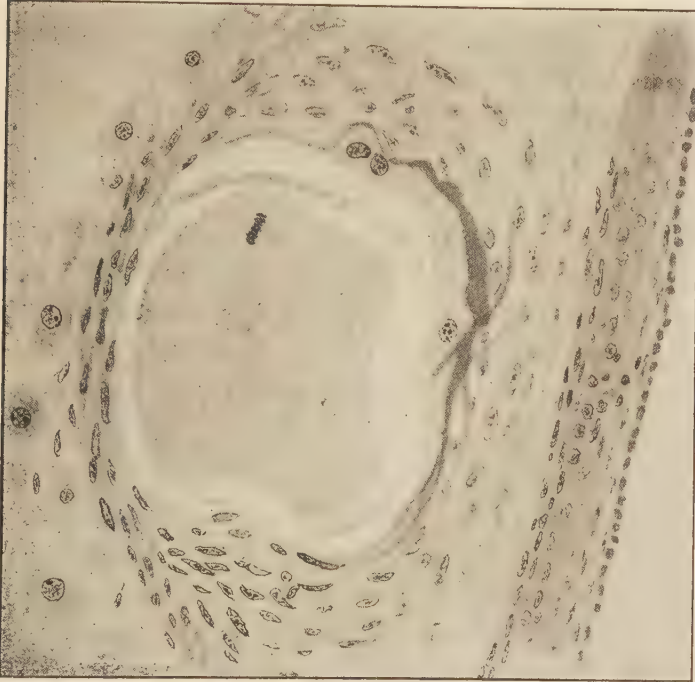


FIG. 15. — Follicule achevé en voie de dégénérescence.
Mitose de la vésicule germinative ; disparition de tout l'épithélium folliculaire (survie, 4 jours). Grossissement : 400.

physiologique que peuvent avoir ces kystes. Ils apparaissent ordinairement sous forme d'une vaste cavité, limitée par la thèque externe (l'interne et la granuleuse étant complètement détruites par l'irradiation) ; le contenu est du sang, dont les globules conservent

longtemps leur forme ; sur des coupes en séries, on retrouve ordinairement les débris de l'ovule atrésique au milieu de l'hémorragie. Mais, dans certains cas, celle-ci s'est produite alors que, dans le follicule, persistaient encore quelques éléments épithéliaux conservés ; et nous savons que, dans ces cas, c'est toujours à l'épithélium ovulaire qu'ils appartiennent. On trouve alors autour de l'ovule en atrésie quelques rangées de cellules intactes et, chose curieuse, toujours dans de tels follicules non rompus et hémorragiques, ces éléments épithéliaux subissent sur place, dès ce moment, la transformation en cellules du corps jaune. Sur ce fait, nous aurons à revenir plus tard au chapitre des corps jaunes et à insister plus longuement.

Pour en terminer avec cette question de l'atrésie des follicules achevés, voyons en combien de temps elle s'effectue : L'ensemble de leurs éléments constitutifs est remarquablement sensible aux rayons X, d'où leur désorganisation très précoce, la nécrobiose commençant, peut-on dire, avec l'irradiation. A quinze heures et demie, l'épithélium folliculaire est en désintégration presque complète et, dans les ovocytes, on trouve la première ou la deuxième mitose de maturation.

A vingt-quatre heures, la thèque, dont les cellules sont en pycnose, est envahie par des globules blancs polynucléaires qui sont également très nombreux dans le liquor folliculi ; dans un tel follicule, nous avons pu rencontrer une hémorragie commençante. Au troisième jour, on ne retrouve plus, macroscopiquement, de follicule achevé à la surface de l'ovaire : ils sont affaissés ; le liquor s'est résorbé, ou bien si le

follicule persiste, il est hémorragique. En dehors de ces dernières formations, que nous avons vues se conserver sous leur aspect de kyste sanguin plus de quinze jours après l'irradiation, les autres follicules atrésiques achèvent rapidement leur destruction : seul se conserve, et pendant longtemps parfois (plusieurs mois), l'ovule quand il a subi la dégénérescence hyaline.

5° Variations de l'atrésie röntgénienne avec la quantité des rayons. Conclusions. — Il est difficile d'apporter une grande précision à ce côté du problème. On peut simplement dire que, quelle que soit la dose reçue par un follicule, quand l'atrésie survient, elle a toujours lieu suivant le même mode ; ce qui varie, c'est le nombre des follicules touchés et la rapidité de l'atrésie. Avec des doses moindres que celles qui nous ont servi à établir le chapitre précédent de l'atrésie röntgénienne, on voit beaucoup plus de follicules de tous ordres résister à l'irradiation, soit intégralement et alors continuer à évoluer (c'est surtout le cas pour les follicules primaires), soit présenter une sorte d'« intervalle libre » plus ou moins prolongé avant le début de l'atrésie, si bien que les dégénérescences se poursuivent dans un même ovaire pendant un laps de temps plus long qu'à l'ordinaire.

Donc, si tous les follicules sont très sensibles à l'action des rayons X, les différents éléments qui les constituent, le sont inégalement suivant le stade de leur développement : c'est ainsi que dans les follicules achevés, la susceptibilité extrême portant à la fois

sur les cellules épithéliales et sur l'ovocyte, c'est cet ordre de follicules qui paraît le plus durement frappé dès le début ; ils sont donc, en un sens, les plus radiosensibles ; aussi est-il exceptionnel, même avec des doses faibles, de voir un semblable follicule survivre à l'irradiation.

A mesure que l'on étudie l'atrésie de follicules moins évolués, on constate que les cellules épithéliales sont de plus en plus résistantes et semblent ne dégénérer que secondairement à la destruction de l'ovocyte ; d'où l'évolution plus lente, dans le temps, du processus de liquidation, et aussi avec des doses moindres la possibilité pour quelques-uns de réparer leurs lésions et d'achever leur évolution.

Enfin, c'est parmi les follicules primaires que s'observe pour la même raison le plus grand nombre d'éléments capables d'échapper à l'action destructive des rayons X. Dans ces formations en effet, non seulement les cellules épithéliales moins différenciées semblent plus résistantes, mais l'ovocyte moins évolué et à un stade de repos relatif, est également moins radiosensible. Aussi tous les follicules conservés après une irradiation forte, sont-ils toujours à ce stade primordial. En outre, des irradiations conservent un nombre d'autant plus grand de ces follicules, et ceux-ci se remettent à évoluer d'une façon d'autant plus précoce, que la dose de rayons a été plus faible.

Quelle est la raison de cette différence de sensibilité dans des formations identiques ? Pourquoi quelques uns des follicules primordiaux paraissent-ils conserver leur intégrité morphologique et fonctionnelle, alors que

la plupart disparaissent dès les premiers jours après une irradiation ?

Ce fait paraît actuellement inexplicable ; il est néanmoins presque constant, et nous avons vu qu'il est exceptionnel d'obtenir une stérilisation complète d'un ovaire de lapine avec des doses dépassant 22 unités H.

Comme conclusions d'ensemble à ce long chapitre, il paraît ressortir de nos descriptions, que l'atrésie roentgénienne se rapproche par beaucoup de points de l'atrésie physiologique, et nous retrouvons tous les processus signalés par les auteurs comme formes de dégénérescence normale des follicules. Mais, alors que l'examen d'ovaires normaux ne permet d'étudier que de rares éléments en dégénérescence et à des stades indéterminés de leur atrésie, l'étude d'ovaires irradiés fournit au contraire un matériel abondant, et dans lequel il est facile de suivre la marche des lésions ; aussi cette méthode nous a-t-elle permis de tirer au clair, au point de vue histologique, cette question si souvent étudiée déjà de l'atrésie folliculaire.

Le fait que, le processus de nécrobiose dans un follicule irradié est le même que dans un follicule physiologiquement atrésique, n'a rien que de très naturel : les phénomènes qui marquent et suivent la mort d'une cellule sont les mêmes, quelle que soit la cause déterminante de cette mort. Aussi l'atrésie physiologique, l'atrésie provoquée par les intoxications, l'atrésie roentgénienne, évolueront-elles suivant une marche et avec des facies histologiques semblables. Mais en réalité, le temps, que nécessitent ces lésions pour évoluer,

doit varier avec les différents cas étiologiques ; c'est ce que nous laisse prévoir le fait, que les irradiations faibles provoquent des nécrobioses à marche lente. Aussi est-il fort probable, que l'atrésie physiologique, beaucoup moins brutale, doit demander encore plus longtemps pour s'accomplir.

Un caractère important distingue cependant l'atrésie roentgénienne : les follicules à épithélium multistratifié, ont la propriété d'édifier par leur thèque au cours de l'atrésie physiologique un nodule de glande interstitielle ; c'est ce qui a fait dire à SCHOTTLÄNDER, que l'atrésie consiste en un premier processus constant de destruction des éléments du follicule, suivi d'un deuxième inconstant de construction.

Dans l'atrésie roentgénienne, les cellules conjonctives de la thèque, qui sont des éléments en voie de différenciation, présentent à ce moment une grande radio-sensibilité et se détruisent ; aussi ne voit-on jamais se produire, après irradiation, ce deuxième temps d'édification glandulaire aux dépens des éléments du follicule détruit.

CHAPITRE VII

ÉVOLUTION PROGRESSIVE DES FOLLICULES ÉPARGNÉS PAR L'IRRADIATION

Nous savons déjà que si, quelques mois après l'irradiation, les ovaires se présentent avec une apparence d'atrophie extrême, l'examen histologique attentif permet cependant, dans presque tous les cas, d'y retrouver quelques follicules primordiaux ayant échappé à l'action destructive des rayons X.

Sur une série de 7 lapines, dont la survie a dépassé six mois, l'évolution ultérieure de ces follicules a permis dans tous les cas de constater facilement que la stérilisation escomptée n'avait pu être obtenue. Nous n'avons donc à rapporter aucune observation dans laquelle cette stérilisation absolue et définitive des deux ovaires ait pu être obtenue au moyen des rayons X, dans les conditions d'expériences énoncées.

Cependant dans deux cas un des ovaires était absolument vidé de tout follicule ; mais l'organe du côté opposé contenait quelques rarissimes follicules capables de se développer.

L'évolution de ces éléments épargnés se présente dans des conditions analogues :

Nous avons dit que seuls les follicules primaires peuvent échapper à l'action des rayons X, sans que

d'ailleurs nous ayons pu expliquer les raisons de cette singulière invulnérabilité relative. Mais s'ils ne sont pas détruits par l'irradiation, du moins subissent-ils de ce fait une sorte d'inhibition qui fait que, pendant les mois qui vont suivre, on ne verra aucun d'entre eux se modifier pour terminer sa période d'accroissement. Pendant tout le temps que la glande interstitielle s'atrophie, puis qu'une nouvelle se régénère à la place de la précédente, ces follicules conservent le même aspect primordial qu'ils présentaient au jour de l'irradiation, c'est-à-dire cinq mois auparavant.

Ce n'est qu'après que la glande interstitielle s'est partiellement reconstituée, aux environs du sixième mois, que certains d'entre eux subissent les modifications progressives, qui vont faire d'eux des follicules paucistratifiés, puis multistratifiés. A ce moment le sort de ces éléments, que rien jusqu'ici ne distinguait, apparaît comme très variable. Alors que certains d'entre eux achevant régulièrement leur maturité, peuvent être fécondés et sont par conséquent absolument normaux; certains autres présentent des troubles dans leur développement, des malformations, enfin un arrêt dans leur évolution : ils sont dès lors incapables d'atteindre la maturité, et leurs ovules d'être fécondés : ce sont des follicules anormaux.

Il importe donc d'examiner séparément l'avenir de ces follicules, soit normaux, soit anormaux.

1° Follicules à évolution normale. — Parmi les 7 lapines dont la survie a dépassé six mois, 3 seulement ont été fécondables; toutes cependant avaient

retrouvé des périodes de rut. Nous expliquerons plus loin (chap. XII) comment l'irradiation, en supprimant dans l'ovaire les follicules achevés, fait disparaître les manifestations génitales. Dès que les follicules conservés ont atteint un développement suffisant, de nouveau les ruts reparaissent, que ces follicules soient normaux ou anormaux.

Comme trois seulement de ces lapines furent fécondées, on doit considérer que celles-ci seulement possédaient des follicules normaux. La première (obs. XXIV) sacrifiée cinq mois et demi après l'irradiation portait trois œufs greffés dans l'utérus, mais sur la même corne utérine; l'autre ovaire n'avait donc que des follicules anormaux. La seconde (obs. XXI) après huit mois, mit bas une portée de 6 petits; enfin chez la dernière (obs. XIX) l'accouchement se produisit dix mois après l'irradiation; elle mit bas une portée de 3 petits. Non seulement dans ces derniers cas la grossesse avait normalement suivi son cours, mais les produits, bien conformés à la naissance, se développèrent régulièrement et sans présenter ni malformation, ni tare héréditaire d'aucune sorte.

Ainsi donc, des follicules ayant subi l'action intense des doses de rayons X que nous avons utilisées, et exceptionnellement épargnés au milieu de l'atrésie presque générale des autres follicules, peuvent ne subir néanmoins aucune conséquence ultérieure de ce traitement, et persister avec l'intégrité de leur constitution si complexe.

2° Follicules à évolution anormale. — Le déve-

loppement de ces éléments fait également reparaitre les phénomènes de rut chez la lapine. Mais aucune grossesse ne succède alors aux accouplements répétés, qui même ne provoquent pas la rupture de ces follicules, ainsi que le fait devrait se produire physiologiquement vers la huitième heure. Dans nos observations, les ovaires présentaient à leur surface un petit nombre de vésicules dont plusieurs étaient hémorragiques : c'est en effet la terminaison habituelle de ces éléments anormaux.

Dans les premiers stades de leur évolution, ils ne présentent rien de bien particulier, mais arrivés à un certain degré de développement, les malformations sont plus caractéristiques. L'épithélium apparaît réduit, pauvre en cellules ; l'ovocyte est parfois creusé d'une ou plusieurs grosses vacuoles, qui font hernie et repoussent la zona ; enfin surtout, des hémorragies plus ou moins abondantes se produisent dans l'intérieur de la cavité folliculaire. Ces hémorragies peuvent même se renouveler ; c'est ainsi que nous avons rencontré des follicules contenant dans leur cavité de grosses cellules, absolument bourrées de grains de pigment, indices d'une ancienne hémorragie résorbée : en même temps, du sang frais était épanché dans le liquide folliculaire, indice d'une nouvelle hémorragie plus récente.

Quand elle est très abondante, il en résulte la destruction des éléments épithéliaux et la formation d'un véritable kyste sanguin ; quand l'épithélium est mieux conservé, on voit que, dans ces cas également, ses cellules subissent la transformation sur place en éléments

du corps jaune, malgré la non-rupture du follicule (voir chap. VIII).

Mais il importe de remarquer que, dans ces observations d'ovaires stériles par suite de l'état anormal de leurs follicules évolués, rien ne prouve que certaines des formations primordiales ou paucitratifiées, encore présentes, ne seront pas capables ultérieurement d'évoluer normalement jusqu'à la fécondation. Il ne faut donc pas se hâter de conclure, même dans ces cas, à la stérilisation définitive.

D'une façon générale, que les follicules soient normaux ou qu'ils soient anormaux, leur nombre est très réduit dans l'ovaire. Comme tous les follicules primordiaux épargnés n'évoluent pas simultanément, le fonctionnement génital, reparu à la suite de leur développement, pourra encore se prolonger quelque temps. Malgré tout, sa durée ne sera que très courte; la provision si restreinte de follicules sera vite épuisée et la stérilité de l'animal, si elle n'a pu être immédiatement provoquée, aura néanmoins été considérablement avancée. En effet, on ne peut jamais observer, après l'irradiation, la néoformation de follicules jeunes, qui pourraient venir renouveler la provision des follicules primitifs à mesure de leur disparition.

CHAPITRE VIII

CORPS JAUNES ET RAYONS X

Le corps jaune, beaucoup étudié ces années dernières, présente encore au point de vue histologique plusieurs problèmes, sur lesquels les auteurs ne se sont pas mis d'accord ; entre autres, celui de l'origine de ses cellules et de leur sort au moment de sa disparition.

Certaines particularités, peu importantes d'ailleurs, observées chez des mammifères d'espèces différentes, ont contribué à compliquer l'histoire de cette formation constante dans la série. Aujourd'hui, la division en corps jaunes gestatifs, et corps jaunes périodiques (ou non gestatifs) a beaucoup perdu de son importance. A tout follicule achevé et se rompant physiologiquement, succède un corps jaune, que l'ovule soit ou ne soit pas fécondé ; la durée seule de la glande varie, l'évolution histologique reste la même. Chez la lapine qui nous intéresse particulièrement, cette seule différence n'existe même pas, et les corps jaunes ont même développement, même durée, même cycle évolutif, qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas grossesse consécutive à la déhiscence du follicule.

Nous étudierons donc le corps jaune sans épithète.

I. HISTOGENÈSE DU CORPS JAUNE

Deux opinions ont longtemps partagé les histologistes au sujet de la provenance de ses cellules essentielles ou glandulaires. Les uns admettaient une origine conjonctive aux dépens de la thèque (l'épithélium folliculaire se détruisant ou étant expulsé tout entier au moment de la rupture du follicule). Pour beaucoup d'autres, les cellules épithéliales restées en place se transforment en cellules du corps jaune. La première de ces deux théories a constamment perdu du terrain et n'est plus aujourd'hui admise par personne ; tout le monde a dû convenir du rôle important que les cellules de l'épithélium folliculaire jouent dans la formation du corps jaune ; mais certains maintiennent une opinion mixte, suivant laquelle, à ces derniers éléments s'ajoute l'apport de certaines cellules thécales, susceptibles également de devenir éléments sécréteurs du corps jaune.

C'est à SOBOTTA (1896), que revient le mérite d'avoir fait triompher la théorie épithéliale par des recherches systématiques, contrôlées chez plusieurs espèces de mammifères. Il suit, en effet, presque heure par heure, les stades de développement du corps jaune après l'accouplement, par rapport à l'état de segmentation de l'œuf ou à la dimension de l'embryon. Il arrive aux conclusions suivantes chez la lapine : le follicule achevé se rompt aux environs de la huitième heure après l'accouplement, conformément aux données classiques. L'expulsion avec l'œuf

et l'épithélium ovulaire, de la plus grande partie du liquide folliculaire, a, pour première conséquence, de supprimer la tension dans l'intérieur du follicule ; ses parois reviennent sur elles-mêmes ; les cellules de l'épithélium moins comprimées s'étalent sur dix ou quinze rangées. De même, la thèque interne s'épaissit et devient sinueuse. En quelques jours, ce follicule rompu va édifier un corps jaune. Dans l'épithélium, les karyokinèses, déjà diminuées de nombre au moment de la rupture, disparaissent ; aussi des numérations comparatives prouvent, que les cellules épithéliales dans un tel follicule, sont sensiblement égales en nombre à celles d'un corps jaune constitué : c'est par transformation des cellules de l'épithélium et non par leur multiplication que s'édifie la glande.

En effet, vers la quinzième heure, les contours de ces cellules se précisent, le diamètre du noyau et la quantité du protoplasma augmentent ; cet accroissement se poursuit régulièrement, si bien qu'au quatrième jour, ces éléments ont augmenté de volume dans la proportion de 1 à 25, et de 1 à 30 au stade culminant de la glande, au huitième jour. Ils mesurent alors 36 à 40 μ de diamètre : le noyau est légèrement excentrique, le protoplasma devenu progressivement sécréteur contient des gouttelettes de lipoides et un pigment, la lutéine, en quantité variable suivant les espèces animales. La thèque interne, sans modifier ses caractères, deviendra l'enveloppe fibreuse du corps jaune. Les cellules de la thèque interne, au moment de la rupture du follicule, se disposaient en deux zones mal délimitées : les plus périphériques, sur trois ou

quatre rangs, analogues aux cellules interstitielles, présentaient des mitoses nombreuses ; contre l'épithélium une ou deux rangées d'éléments plus petits, se transformant progressivement en cellules fusiformes ordinaires du tissu conjonctif. Quinze heures plus tard, les cellules conjonctives les plus voisines de l'épithélium commencent à franchir la membrane vitrée, qui se résorbe, et à pénétrer dans le follicule ; les cellules interstitielles de la thèque, qui par division donnent des cellules conjonctives ordinaires, cessent d'être différenciées à partir de la vingt-quatrième heure. Cependant le tissu conjonctif poursuit sa pénétration centripète entre les cellules épithéliales ; trente-quatre heures après la rupture, toute thèque interne a disparu, le tissu conjonctif sous forme de tractus est tout entier intra-folliculaire. Il divise radialement l'épithélium et le modèle en cordons glandulaires ; comme des néocapillaires, venus des vaisseaux de la thèque, l'accompagnent, se disposant en réseaux autour des cellules sécrétrices, on ne tarde pas vers le troisième ou quatrième jour à voir celles-ci, déjà volumineuses, rappeler par leur disposition l'ordonnance qu'ont les cellules des travées de Remack dans un lobule hépatique.

La cavité folliculaire s'est assez rapidement refermée après la déhiscence, par formation d'un bouchon de liquide folliculaire coagulé, oblitérant le stigma. Ce coagulum se maintient assez longtemps jusqu'à ce que l'épithélium, après vingt-quatre heures ou même plus, ait fermé définitivement par sa soudure les bords de la plaie. Dans la cavité est resté un peu de

liquide folliculaire mêlé à du sang extravasé au moment de la déchirure, mais l'hémorragie intrafolliculaire est d'ordinaire peu abondante. Grâce à la coagulation de ces liquides et à la diapédèse de nombreux globules blancs, un petit noyau conjonctif central va s'organiser.

A cette théorie de l'origine purement épithéliale du corps jaune, plusieurs auteurs apportent une modification. Pour eux, les grosses cellules de la thèque interne ne se transforment pas toutes en cellules conjonctives de soutien dans le corps jaune; quelques-unes peuvent évoluer sur place en véritables cellules sécrétrices, et former quelques amas à la périphérie de la glande, impossibles ultérieurement à distinguer des éléments d'origine épithéliale.

Le corps jaune, enfin constitué, atteint chez la lapine sa période d'état au huitième jour environ. Celle-ci dure une huitaine également. La glande subit ensuite une période d'évolution assez mal connue au point de vue histologique, au cours de laquelle elle diminue progressivement de volume. Macroscopiquement on voit sa coloration rougeâtre devenir blanche, sa saillie diminuer; à l'époque de la mise-bas, elle n'est plus représentée à la surface de l'ovaire que par une tache blanchâtre, à peine un peu surélevée, mais qui persiste encore longtemps.

Que deviennent au cours de cette involution les cellules glandulaires du corps jaune? Certains histologistes pensent qu'elles s'atrophient, subissent une dégénérescence, surtout graisseuse, enfin disparaissent étouffées au milieu de la prolifération du tissu conjonctif.

D'autres décrivent leur transformation progressive en cellules interstitielles au fur et à mesure de la diminution de leur volume.

Mlle NISKOUBINA (1909) admet, chez la lapine, la première de ces théories. Au début de la régression du corps jaune, vers le quinzième jour, son volume diminue, les cellules perdent leur ordonnance régulièrement radiée, leur noyau présente un début de chromatolyse ou de pycnose ; le tissu conjonctif augmente, tandis que les vaisseaux rétrécis sont à peu près envahis par des leucocytes nombreux. Un peu plus tard, les cellules toujours plus petites, se chargent de grosses vacuoles graisseuses, leur noyau en nécrobiose se déplace franchement vers la périphérie ; les leucocytes de plus en plus nombreux envahissent le corps jaune. Par progression régulière du processus, la glande, un mois après l'accouchement, est réduite à une petite masse blanchâtre surtout conjonctive, bien limitée à sa périphérie ; en son intérieur les cellules sécrétrices, isolées par des tractus conjonctifs sont ratatinées, leur protoplasma est alvéolaire, leur noyau atrophié ; les vaisseaux ont à peu près disparu. Enfin les cellules se détruisent totalement ; l'organe sera remplacé dans la suite par une sorte de petite cicatrice fibreuse.

VAN DER STRICHT (1912), chez la chauve-souris soutient au contraire qu'au cours de la régression du corps jaune après l'accouchement, on voit sa limite périphérique se fondre plus ou moins dans la glande interstitielle environnante. D'après lui, certains éléments du corps jaune, au lieu de disparaître, prennent

graduellement les caractères morphologiques des éléments interstitiels. Comme cet auteur est de ceux, qui pensent que les grosses cellules thécales participent à l'édification du corps jaune, il se demande, si ce ne sont pas là ces mêmes éléments, qui subiraient un retour à leur fonction première.

Nous en avons assez dit sur la structure du corps jaune. Pour suivre le plan commun à tous nos chapitres, voyons quelle action ont eu sur cette glande les rayons X, aux mains des auteurs qui nous ont précédé dans l'étude de cette question; puis ce que nous avons pu observer nous-même au moyen de ce procédé expérimental.

II. ACTION DES RAYONS X SUR LES CORPS JAUNES

Au point de vue histologique, bien peu de choses à rapporter. HALBERSTÆDTER, SPECHT, REIFFERSCHIED n'observent pas de modification dans les cellules du corps jaune après irradiation. Mais, FELLNER et NEUMANN pensent y provoquer des altérations dégénératives. Les autres auteurs ne font pas mention des corps jaunes.

L'action des rayons X sur une telle glande, à évolution bien déterminée et à dégénérescence spontanée, ne peut être fructueusement analysée qu'à la condition d'opérer en toute connaissance de la date de sa formation. Aussi, nous avons rigoureusement réglé quelques expériences pour tirer au clair une question jusqu'alors non étudiée.

1° Action des rayons X sur les corps jaunes constitués. — L'expérience typique (obs. XIV) consiste, quarante-huit heures après le coït, c'est-à-dire au moment où le corps jaune est un tissu non pas achevé, mais nettement différencié, à pratiquer une roëntgénisation unilatérale. Au dixième jour, au stade culminant de son développement, l'examen comparatif de l'ovaire sain et de l'ovaire traité, montre qu'il y a similitude des corps jaunes, au point de vue de leur aspect et de leur constitution ; quelques-uns cependant du côté irradié sont plus hémorragiques, et dans ce cas le centre de la glande est encore occupé par un caillot sanguin important ; enfin les invaginations épithéliales (qui pénètrent profondément dans l'intérieur des corps jaunes protégés) sont au contraire réduites.

Dans l'observation IX, des corps jaunes gestatifs, irradiés au vingtième jour de leur évolution, n'ont pas subi de modification et, trois jours après, présentent un état normal de régression, avec invasion par d'innombrables leucocytes, ainsi qu'il est habituel de l'observer à cette période. Enfin, dans plusieurs autres cas de corps jaunes encore plus vieux, la dégénérescence des éléments cellulaires n'avait, par rapport au côté sain, subi ni accélération ni retard du fait de l'irradiation, après des survies quelconques.

En conséquence, nous concluons : que *les rayons X ne paraissent pas avoir d'action sur les cellules du corps jaune, lorsque celui-ci est constitué au moment de l'irradiation.*

2° Évolution des corps jaunes succédant à un follicule irradié. — Nous avons observé plusieurs cas de follicules se rompant normalement à la suite d'accouplements, malgré que la lapine ait subi antérieurement une roentgénisation (obs. XVIII-XVI-XX), onze jours, quinze jours et un mois et demi auparavant. Il s'agit évidemment, dans ces cas, de lapines faiblement irradiées, et dont certains follicules en évolution ont été capables de terminer celle-ci. On peut prévoir, dès lors, ce qui se passe dans les corps jaunes résultant de la rupture de semblables follicules : ou bien ces derniers, ayant complètement réparé leurs lésions avant d'atteindre la période de maturation, le corps jaune est absolument normal ; ou bien le follicule étant partiellement altéré, le corps jaune présente des anomalies. Dans ce dernier cas, la destruction de nombreuses cellules de l'épithélium entraîne la réduction du nombre des cellules glandulaires ; ces éléments eux-mêmes peuvent porter la trace d'un trouble de leur développement : cellules déformées, petites, irrégulières. Une fois, nous les avons vu se diviser par de nombreuses karyokinèses au deuxième jour du corps jaune, comme si ces multiplications (anormales à cette période) venaient compenser la réduction due à la destruction des cellules épithéliales.

Enfin, coexistants parfois avec ces corps jaunes plus ou moins normaux, nous avons observé des formations tout à fait spéciales, évidemment consécutives à l'irradiation, et que nous allons maintenant décrire.

3° Follicules hémorragiques non rompus, néan-

moins transformés en corps jaunes. — Ce sont des kystes hémorragiques, comme ceux que nous avons signalés au chapitre VI, mais dans lesquels la granuleuse s'est partiellement conservée. Par le mécanisme déjà décrit, une hémorragie s'est faite, et du sang plus ou moins altéré remplit toute la cavité folliculaire. Or, les cellules épithéliales ont subi la transformation, en éléments glandulaires du corps jaune, malgré la non-rupture du follicule, souvent avec les anomalies cellulaires signalées plus haut. Nous savons que l'épithélium ovulaire est le plus résistant à l'action des rayons X dans les vésicules de de Graaf; aussi est-ce surtout celui-ci qui est conservé et l'on retrouve, dans tous les cas, l'ovule en dégénérescence au milieu des cellules de ce corps jaune particulier.

Ce phénomène de transformation cytologique au niveau de l'épithélium est-il simplement consécutif à l'entrée du sang dans le follicule, tout se passant comme si sa présence entre les cellules conditionnait leur évolution? ou bien reconnaît-il comme cause l'action même des rayons X?

FELLNER et NEUMANN ont simplement signalé dans l'ovaire de lapines irradiées des follicules hémorragiques présentant cette particularité.

Nous avons déjà indiqué (chap. VII) que le même phénomène s'observe dans les follicules conservés des ovaires irradiés, et évoluant d'une façon anormale plus de six mois après l'irradiation.

Mais, en dehors de toute action des rayons X, WINIWARTER et SAINMONT (1908) avaient rencontré chez une chatte, ayant manifesté un rut prolongé, de

semblables formations, qu'ils ont dénommé méro-xanthosomes. Pour eux, la transformation des cellules folliculaires en cellules lutéiniques résulte, en dernière analyse, de la présence de vaisseaux sanguins.

Cette évolution, si singulière, de certains follicules, ne représente donc pas une lésion spécifique provoquée par l'irradiation; ce n'est pas davantage une évolution consécutive à l'accouplement, comme on pourrait le supposer; en effet, dans notre observation III, le phénomène se constate, neuf jours après l'irradiation, chez une lapine maintenue isolée depuis plus de trois mois.

Nous avons, pour résoudre ce petit problème de physiologie, pratiqué sur une lapine saine une expérience consistant à piquer avec une aiguille courbe des vésicules de de Graaf au niveau de leur face profonde. Par ce procédé, on détermine une hémorragie intrafolliculaire, sans provoquer la rupture de la vésicule. L'examen histologique des follicules hémorragiques, ainsi artificiellement obtenus, pratiqué au deuxième et au huitième jour après la piqûre, permet de retrouver, au milieu du sang épanché, l'épithélium folliculaire, soit non modifié, soit en voie de destruction. Cette expérience n'a donc pas donné les résultats qu'il était permis de supposer, c'est-à-dire la transformation en cellules de corps jaunes, des cellules de l'épithélium à la suite de leur contact avec le liquide sanguin.

D'autres causes, évidemment plus complexes, interviennent pour conditionner cette transformation cellulaire.

4° **Evolution des corps jaunes succédant à des vésicules de de Graaf irradiées quelques heures après l'accouplement.** — En conséquence de la destruction des cellules épithéliales, provoquée par les rayons X, et si précoce dans les follicules achevés, nous pensions empêcher la formation du corps jaune au moyen d'une forte irradiation administrée de suite après l'accouplement, c'est-à-dire sept à huit heures avant la rupture des follicules (obs. XXVI).

Contre toute prévision, vingt-quatre heures plus tard, les corps jaunes en formation paraissaient absolument normaux, les cellules épithéliales en transformation, nombreuses et intactes; alors que dans le même ovaire, des vésicules presque achevées, mais non rompues, présentaient une véritable fonte de l'épithélium et que les atrésies folliculaires étaient généralisées. Enfin, fait également intéressant, au huitième jour, les corps jaunes de l'autre ovaire laissé en place, s'étaient considérablement atrophiés, et réduits au volume d'une tête d'épingle métallique. A l'examen histologique, des éléments épithéliaux, il ne restait que des débris entre les cellules conjonctives fusiformes bien conservées, formant par leurs anastomoses une sorte de réticulum vidé de son contenu.

Une deuxième expérience a été faite dans des conditions analogues (obs. XXVII), mais l'irradiation pratiquée douze heures après l'accouplement, portait sur des follicules déjà rompus depuis quelques heures; les résultats ont été semblables: aspect normal des corps jaunes vingt-quatre heures après l'irradia-

tion, mais dégénérescence des éléments glandulaires au huitième jour.

Il est intéressant de faire ressortir dans toutes ces expériences relatives à l'action des rayons X sur le corps jaune, l'extraordinaire différence de sensibilité des mêmes éléments à des stades de leur évolution parfois très rapprochés : la cellule épithéliale dans le follicule achevé se détruit immédiatement ; mais le seul fait que l'accouplement ait eu lieu, la rend résistante au point qu'elle peut se transformer normalement en cellule lutéinique, et ne se détruit qu'après une période de latence de plusieurs jours. Enfin, irradiée lorsqu'elle s'est définitivement transformée en cellule du corps jaune, elle est absolument réfractaire à l'action des rayons X.

Une série suffisante d'expériences permettra de fixer le moment précis de son évolution, où cette cellule, d'abord radiosensible, devient radiorésistante.

III. MODE DE DISPARITION DES CORPS JAUNES

L'examen des nombreux corps jaunes d'âge connu, que nous avons eu l'occasion de rencontrer dans des ovaires, soit sains, soit irradiés, nous a permis de nous faire une opinion sur la régression ultime de cette glande. Mais, en réalité, il reste à faire une étude plus précise, avec un matériel régulièrement sérié.

Le corps jaune a une durée beaucoup plus longue qu'on ne l'imagine ordinairement. Chez la lapine, près

de trois mois après l'accouchement, il est à peine visible à la surface de l'ovaire comme un point blanchâtre, mais on le retrouve facilement à l'examen microscopique.

Jamais il n'est remplacé par un nodule fibreux ; chez la lapine, de même que VAN DER STRICHT l'a signalé chez la chauve-souris, il est peu à peu remplacé par la glande interstitielle.

Tandis que ses cellules s'atrophient lentement, des éléments interstitiels, de plus en plus abondants, se mélangent peu à peu avec elles ; puis les limites périphériques du corps jaune s'effacent, et l'ancienne formation se fond progressivement dans la glande interstitielle environnante.

VAN DER STRICHT admet que ce sont les cellules d'origine conjonctive du corps jaune (provenant de la thèque interne du follicule) qui subissent ce nouveau changement pour devenir glande interstitielle.

Ce remplacement progressif du corps jaune par des éléments interstitiels est facile à constater, mais nous ne croyons pas qu'il soit dû à une nouvelle transformation des éléments sécréteurs du corps jaune dont la dégénérescence est manifeste. Nous admettons plus volontiers, que les cellules conjonctives de la charpente du corps jaune (provenant, ainsi que l'a montré SOBOTTA, des cellules de la thèque interne) subissent peu à peu cette transformation en cellules interstitielles.

La transformation directe des cellules conjonctives du stroma en cellules interstitielles est en effet un fait

définitivement établi dans l'ovaire de la lapine (voir chapitre x).

Ainsi s'expliquerait l'intrication des deux tissus, interstitiel jeune, et corps jaune dégénéré, puis la prédominance de plus en plus grande des premiers de ces éléments.

C'est là une opinion que des recherches ultérieures permettront d'établir avec plus de certitude.

CHAPITRE IX

LES FORMATIONS ÉPITHÉLIALES NON FOLLICULAIRES DE LA ZONE CORTICALE DE L'OVAIRE

I. L'ÉPITHÉLIUM OVARIEN

1° **La question de la néoformation des ovules dans l'ovaire adulte.** — L'épithélium qui recouvre la surface extérieure de l'ovaire adulte est le reliquat de l'épithélium germinatif des périodes embryonnaire et fœtale. Il est formé par des cellules prismatiques, unistratifiées. Il repose sur le stroma conjonctif cortical, par l'intermédiaire d'une mince membrane vitrée. Au niveau du hile, en une région souvent assez mal limitée (la ligne de FARRE-WALDEYER, dans l'espèce humaine) il se continue avec l'endothélium péritonéal des ligaments, ou bien chez certains animaux, avec celui du capuchon ou de la capsule qui entoure plus ou moins complètement l'ovaire ; au niveau du ligament tubo-ovarien, avec l'épithélium à cils vibratils de l'oviducte. Ces passages se font par transition insensible et transformation graduelle des types cellulaires.

L'épithélium ovarien est, à peu de chose près, sem-

blable chez les différentes espèces de mammifères ; mais suivant l'âge de l'animal il subit d'importantes modifications. A la naissance, l'épithélium germinatif présente les signes d'une activité génératrice considérable, et nous savons qu'il donne à ce moment la dernière prolifération, dont sont issus les follicules définitifs ; la surface de l'ovaire paraît alors irrégulière, toute sillonnée de replis ou d'invaginations, et soulevée par de petites papilles ; l'épithélium est en certains points pluristratifié et les aspects des noyaux de ses cellules sont multiples. Puis, progressivement, comme si l'albuginée devenant plus épaisse formait une barrière plus résistante aux invaginations de l'épithélium, celui-ci entre peu à peu en repos ; les cellules revêtent désormais d'une seule couche la surface de l'ovaire, qui devient lisse, unie, ainsi qu'il est habituel de la rencontrer chez une lapine adulte. Quelque temps après la naissance, l'épithélium ne jouerait désormais plus que le rôle passif d'un revêtement.

C'est là une opinion certainement excessive. Nous avons en effet toujours été frappé, au cours de l'examen d'ovaires adultes normaux, par la variabilité des cellules de l'épithélium. Celles-ci, habituellement prismatiques, peuvent aussi être cubiques ou même aplaties ; et ces différentes formes s'observent par plages dans un même ovaire, souvent dans une même coupe. En certains points, qui n'ont d'ailleurs aucune fixité, on peut rencontrer des éléments très élevés, leur longueur dépassant de trois fois leur largeur ; leur noyau est saillant à l'extrémité apicale de la cellule ; celle-ci a la forme d'une massue, et s'insère

par un pied étroit qui ménage un espace libre entre les cellules voisines. A quelques millimètres de là, les éléments pourront au contraire être bas, cubiques, avec un noyau central très dense, entouré d'un protoplasma peu abondant; de telles cellules sont exactement jointives. Notons aussi la polychromaticité fréquente des noyaux.

Ces variations sont-elles en relation avec des états physiologiques particuliers ? Suivant l'âge, la saison, l'état de rut ou de gravidité, une forme de cellules est-elle plus fréquente que les autres ?

De telles variations cellulaires ont déjà été signalées chez une même espèce animale et dans un même ovaire, par D'ANTIN (1882), PALADINO (1887), Russo (1906).

On a souvent assimilé l'ovaire à une muqueuse éversée, l'épithélium superficiel et les follicules représentant les formations épithéliales glandulaires, la région vasculaire formant la sous-muqueuse. Poussant la comparaison plus loin, ne pourrait-on pas attribuer à l'épithélium ovarien un rôle d'élaboration, et les différentes formes cellulaires ne seraient-elles pas des éléments à divers stades d'activité sécrétoire ?

Les premiers, REGAUD et POLICARD (1901), ont affirmé cette fonction glandulaire de l'épithélium ovarien chez la chienne, parce qu'ils avaient trouvé dans les cellules des enclaves lipoides. Russo rend plus manifeste le phénomène en injectant de la lécithine dans la cavité péritonéale de lapines; il suit cette substance dans les cellules de l'épithélium ovarien qui, successivement, l'intussusceptent, puis la livrent

aux éléments sous-jacents jusqu'aux ovocytes, dont le protoplasma la retient en réserve.

En outre, l'épithélium ovarien qui, quoique en continuité avec l'endothélium péritonéal, reste néanmoins différencié, ne serait-il pas capable, sous certaines influences, de retrouver son ancienne activité prolifératrice et de donner naissance à de nouveaux ovocytes ? Le testicule produit, d'une façon continue, des spermatozoïdes pendant toute la vie génitale ; l'ovaire ne pourrait-il, de même, renouveler ou augmenter sa provision d'ovules ?

Cette question a été controversée depuis les premières recherches histologiques faites sur l'ovaire. PFLÜGER admet pour l'ovaire adulte la possibilité d'une régénération aux dépens d'invaginations tubulaires de l'épithélium ovarien, parfois appelées depuis *tubes de Pflüger* et qu'il importe de ne pas confondre avec les *cordons de Valentin-Pflüger*.

Ces invaginations (absolument comparables à celles qui, dans les trois premiers mois de la vie extra-utérine, donnent naissance à la génération des follicules définitifs) se produiraient d'une façon restreinte, mais permanente dans l'ovaire adulte, et méritent donc également le nom d'*invaginations épithéliales*.

Elles ont, en effet, été retrouvées et décrites chez différents mammifères à des degrés de développement variables ; elles paraissent constantes. Mais la question est de savoir si, chez l'adulte, ces invaginations possèdent la propriété de donner naissance à une nouvelle lignée ovogénétique.

PFLÜGER (1863), dans des ovaires de chiennes et

de chattes, prélevés à l'époque du rut, avait vu ces formations tubulaires contenir des ovules primordiaux. Mais SCHRON (1863), qui croyait également à la génération de nouvelles cellules sexuelles (pendant le rut chez la lapine et l'époque des menstrues chez la femme), les faisait provenir de la zone corticale, sans intervention de l'épithélium superficiel.

KÖSTER (1868), signale dans des ovaires de femmes âgées de trente-deux à trente-sept ans, mortes peu de temps après avoir accouché, et aussi chez des jeunes filles de seize à dix-sept ans, des invaginations dans lesquelles, au milieu de cellules épithéliales, il remarque la présence d'œufs primordiaux.

WAGENER (1879) est affirmatif sur la néoformation de follicules dans l'ovaire de la chienne durant ses périodes de chaleur.

BALBIANI (1880), dans l'ovaire d'une femme de vingt-deux ans, trouve lui aussi des invaginations contenant des ovules.

Mais c'est surtout PALADINO qui, dans une série de publications, s'est fait le protagoniste de la régénération permanente des ovaires. Il décrit un double mouvement constant de destruction et de reconstitution du parenchyme ovarien, l'atrésie folliculaire étant compensée par les invaginations de l'épithélium superficiel.

Celles-ci s'enfoncent à travers l'albuginée jusque dans le stroma cortical et s'y ramifient; certaines de leurs cellules se transforment en cellules-œufs, centres de nouveaux follicules.

Ce processus de néoformation continuelle, se pour-

suivant pendant toute la vie de l'individu, subit des accélérations au moment des ruts et surtout, par un phénomène de suppléance, dans un ovaire resté en place après que l'autre a été extirpé. Les invaginations seraient proportionnelles à la prolificité de l'espèce animale et diminueraient avec l'activité sexuelle. Dans l'ovaire sénile, elles cessent et l'épithélium ovarien devient aplati sur toute la surface.

AMANN (1899) retrouve, dans l'ovaire kystique d'une femme de soixante-trois ans, tous les stades de formation de jeunes follicules aux dépens d'invaginations épithéliales; il pense que la lésion pathologique a pu provoquer une excitation locale, capable de réveiller l'activité de l'épithélium.

Enfin, VON EBNER (1902), à la suite d'observations personnelles, qu'il croit indiscutables, admet dans certaines espèces et chez la femme notamment, la néoformation de cellules-œufs dans l'épithélium ovarien de l'adulte.

En opposition avec les auteurs précédents, beaucoup d'histologistes contredisent cette interprétation. Pour WALDEYER, les invaginations épithéliales de l'ovaire de l'adulte ne sont que le vestige d'un processus antérieur ayant perdu toute utilité. Les relations signalées entre ces tubes épithéliaux et quelques follicules sont de simples rapports accidentels de contact entre deux formations indépendantes. De même, D'ANTIN, MAC LEOD, SCHOTTLÄNDER, etc., n'ont jamais rencontré d'une façon indiscutable de cellule-œuf contenue dans une de ces formations tubulaires.

WINIWARTER, sans vouloir trancher le débat, l'a

du moins porté sur un terrain rigoureusement défini. Les affirmations d'une néoformation d'ovocytes chez l'adulte, dit-il, ne sont étayées par aucune preuve cytologique ; les divisions karyokinétiques dans l'épithélium cessent quelques semaines après la naissance ; tant que les métamorphoses nucléaires, décrites par lui, et caractéristiques de la lignée ovogénétique, n'auront pas été retrouvées dans les invaginations, la néoformation ne sera pas démontrée. Quant à lui, jamais il n'a rencontré ces transformations cytologiques dans l'ovaire adulte.

LANE CLAYTON (1906) a répondu en décrivant dans l'ovaire de la lapine pleine, à partir du vingtième jour de la grossesse, l'évolution de certaines cellules contenues dans le stroma cortical, et dont le noyau passe par les différents stades deutobroque, pachytène, dictyé, etc., de Winiwarter, pour enfin, peu après l'accouchement, donner de nouveaux ovules primordiaux. Les invaginations de l'épithélium adulte sont d'ailleurs inutiles à cette néoformation à laquelle elles ne participent pas ; le parenchyme ovarien contient déjà des cellules d'origine épithéliales, incluses au cours de la période organogénétique, et ces cellules sous l'influence d'un stimulus particulier provoqué par la grossesse, subiraient un réveil d'activité. Mais cette opinion intéressante est certainement entachée d'une grave erreur d'interprétation, lorsque l'auteur affirme que ces éléments épithéliaux par leur origine, et capables d'évoluer, sont les cellules interstitielles.

En dehors de la preuve cytologique de la néoformation, que réclame WINIWARTER, on a cherché dans des

travaux malheureusement trop insuffisants à étudier expérimentalement la régénération de l'ovaire :

C'est ainsi que SCHMITZ (1889), sur des lapines et des chiennes, pratique des extirpations parcellaires et des incisions de l'ovaire. Il suit histologiquement au cours d'une durée de vingt jours (manifestement insuffisante) la réparation des lésions par formation de tissu conjonctif et prolifération de l'épithélium ovarien, mais sans néoformation d'éléments fonctionnels.

LOTHROP HARRIET (1890) par des expériences semblables, mais pas plus démonstratives, voit au contraire apparaître de nouveaux follicules dans la région nouvellement reconstituée.

De même, au dire de PUGNAT (1900), dans un ovaire de lapine, sectionné, l'épithélium ovarien végète par continuité pour recouvrir la plaie, et ce nouvel épithélium produit abondamment de nouvelles cellules sexuelles.

Ces travaux sont trop rudimentaires pour être convaincants. D'ailleurs nous avons renouvelé l'expérience : elle comporte la formation presque fatale d'adhérences autour de l'organe sectionné. Après deux mois et trois mois, les ovaires, au niveau de l'incision, présentaient une cicatrice conjonctive sans aucun revêtement épithélial et avec absence complète de follicules. Aussi croyons-nous devoir pour le moment repousser les conclusions des auteurs précédents.

Enfin une troisième méthode d'investigation, les rayons X, ne pourrait-elle nous renseigner utilement sur cette question ?

Nous avons déjà dit que FELLNER et NEUMANN,

dans un ovaire de lapine, trois ou quatre semaines après l'irradiation, croient trouver des follicules plus nombreux que dans l'ovaire du même animal prélevé quelque temps auparavant. Au contraire ZARETZKY et REIFFERSCHIED nient la régénération folliculaire. Aucune de ces opinions ne repose d'ailleurs sur des examens histologiques suffisamment probants.

Avant de répondre à la question posée, indiquons tout d'abord les résultats de nos expériences de roentgénisation des ovaires, quant à leur action sur l'épithélium ovarien et ses dépendances.

2° Effets de l'irradiation sur l'épithélium ovarien. — L'action des rayons X sur les cellules de l'épithélium ne se manifeste qu'après un temps plus ou moins long, et encore n'est-il point certain que les modifications observées soient imputables directement aux rayons X. Nos observations nous ont constamment présenté les faits suivants : dans les premiers jours qui suivent une irradiation, l'épithélium ovarien ne montre aucun signe de dégénérescence, ni pycnose, ni chromatolyse ; les cellules gardent leur aspect normal, elles restent hautes, prismatiques ; çà et là, on rencontre quelques invaginations épithéliales. Pendant ce temps, les lésions folliculaires évoluent rapidement : vers le quinzième jour, après une irradiation suffisante, ils ont disparu en presque totalité, ou bien sont en voie de résorption.

Or, l'épithélium considéré dans des ovaires prélevés après un mois de survie, apparaît en général régulièrement diminué de hauteur ; on ne trouve plus à sa

surface ni prolifération, ni invagination ; il est constitué par une couche, égale partout, de cellules cubiques, basses, à noyaux fortement colorables, à protoplasma très réduit. Plus la date de l'irradiation est éloignée, plus la hauteur des cellules a diminué ; quand la liquidation des follicules est achevée, à la fin du deuxième mois, c'est un véritable endothélium qui recouvre l'ovaire.

Rappelons que cet état est définitif dans les ovaires complètement stérilisés, et malgré que la glande interstitielle se régénère. Mais dans les cas où la quatrième période (évolution des follicules épargnés) se présente, alors, au point où l'un des follicules commence sa période d'accroissement, les cellules de l'épithélium de revêtement redeviennent cellules cubiques ; à mesure que se mettent à évoluer de plus nombreux follicules, l'épithélium reprend ses anciens caractères sur une plus grande surface. Si même une vésicule de de Graaf s'est rompue, qu'un corps jaune ait accompli son cycle évolutif, pendant sa période de régression, l'épithélium y pénètre sous forme d'invaginations ; les cellules sont ici redevenues prismatiques ; enfin les signes d'activité s'étendent à toute la surface de l'ovaire dont l'aspect normal s'est rétabli.

Les conclusions suivantes paraissent découler de ces constatations : les rayons X n'ont pas d'action destructive directe sur l'épithélium, cependant celui-ci subit, secondairement à l'irradiation, une régression qui paraît être sous la dépendance de la disparition des follicules.

Si l'épithélium ovarien joue un rôle glandulaire de

nutrition à l'égard des follicules, on peut admettre que, ce rôle étant devenu inutile après la disparition des follicules, l'adaptation cytologique à la sécrétion que présentaient les cellules de l'épithélium, disparaît également. De même, lorsque les follicules épargnés manifestent une nouvelle évolution, la différenciation en éléments sécréteurs reparait dans les cellules épithéliales, chargées de cette fonction glandulaire particulière. Ces variations et les explications que nous en proposons, sont en accord avec les faits mis en évidence par Russo.

II. LES INVAGINATIONS ÉPITHÉLIALES DE L'OVAIRE ADULTE

1° Les invaginations. — Nous avons dit que certains histologistes attribuent une deuxième fonction à l'épithélium ovarien chez l'animal adulte, la néoformation de follicules aux dépens des invaginations. L'irradiation semble faire disparaître ces formations épithéliales, en même temps que s'atrophie l'épithélium. Mais après le retour de l'épithélium à l'état normal, les invaginations reparaissent également.

Elles sont tubuliformes, à lumière centrale étroite, et présentent un état de développement très variable ; tantôt l'invagination est à peine ébauchée, c'est une simple fossette très courte, qui ne traverse même pas la couche fibreuse dite improprement albuginée ; parfois au contraire elle pénètre obliquement dans la substance corticale et là s'y termine en cul-de-sac, après un assez bref parcours. On voit souvent ces inva-

ginations entrer en rapport de contiguité avec des follicules, mais jamais nous n'avons vu des ovocytes contenus dans leur intérieur.

Il est assez difficile de donner une interprétation exacte de ces formations. Il est séduisant de penser qu'elles représentent la continuation du processus qui a donné naissance aux follicules dans les premiers mois de la vie extra-utérine, et qui se poursuivrait, très ralenti, sur certains points seulement de l'ovaire, et à certaines époques peut-être, sous des influences indéterminées. Un fait est cependant frappant par sa constance dans les ovaires sains, comme dans les ovaires irradiés puis reconstitués : toujours au niveau d'un ancien corps jaune, en régression plus ou moins avancée, l'épithélium ovarien manifeste une semblable activité ; des invaginations, nées au niveau de l'ancien point de rupture (stigma du follicule) pénètrent dans la profondeur ; d'autre part, sur cette même surface, autour de l'orifice des invaginations, l'épithélium dont les cellules sont remarquablement hautes, est soulevé par des proliférations papilliformes, dont l'axe est formé de tissu conjonctif muqueux et, qui donnent un aspect velvétique tout à fait particulier à cette région de l'ovaire. Avant de trancher la question de savoir si la propriété de néoformation de follicules véritables se maintient dans ces invaginations de l'ovaire adulte, il importe d'exposer l'histoire d'un autre dérivé de l'épithélium ovarien, non signalé, ou du moins non interprété jusqu'à ce jour, et que l'étude d'ovaires irradiés nous a permis de mettre en évidence.

2° **Les follicules sans ovule.** — Une des premières constatations, qui nous ont frappé dans nos préparations, c'est la présence de formations particulières, de nature certainement épithéliale, et disséminées dans le tissu conjonctif du stroma cortical. Nous les avons avec M. REGAUD, signalées à la réunion de l'*Association des Anatomistes* en 1911 sous le nom de follicules sans ovule. Cherchant dans des coupes sérieées d'ovaires irradiés une quinzaine de jours auparavant, la proportion des follicules primordiaux conservés et les lésions qu'ils présentaient, nous avons remarqué que de nombreux éléments, pris au premier abord chacun pour un follicule unistratifié à cellules cubiques, intéressé excentriquement, et dont pour cette raison l'ovocyte ne se serait pas trouvé dans la coupe, étaient en réalité des formations parfaitement limitées, globuleuses, mais ne contenant pas trace d'œuf au centre d'une vésicule formée de cellules épithéliales.

Il était logique de penser, qu'il s'agissait de follicules dont l'ovocyte dégénéré avait subi une résorption complète, tandis que l'épithélium était conservé. Mais ayant recherché ces mêmes formations dans l'ovaire témoin du même animal, protégé au cours de l'irradiation (recherche beaucoup plus difficile à cause de la présence des très nombreux follicules vrais) nous trouvâmes à côté de ceux-ci, des nodules épithéliaux pleins, absolument comparables à ceux de l'ovaire irradié et en aussi grand nombre. Enfin, dans les deux ovaires irradiés d'une même lapine, prélevés à quelques jours d'intervalle, leur quantité était égale, alors que si ces formations représentaient un mode

d'atrésie folliculaire, ils eussent dû se trouver plus nombreux dans l'ovaire à survie plus longue, où presque tous les follicules avaient subi la dégénérescence. Il apparaissait donc comme certain, que c'étaient là des éléments normaux, existant dans l'ovaire sain ; ils avaient passé inaperçus jusqu'alors, étant pris pour des follicules coupés excentriquement, mais l'irradiation, par suite de leur maintien après la disparition des follicules vrais, les mettait en évidence.

Dans tous les ovaires de lapines ces formations existent, mais à des degrés d'abondance très variables ; alors qu'elles sont excessivement abondantes chez certaines et que chaque coupe en intéresse une vingtaine et souvent plus, chez d'autres elles sont très rares et il est besoin de parcourir attentivement plusieurs préparations pour en découvrir une. Mais toujours leur proportion est à peu près la même dans les deux ovaires d'un même animal. Chez les lapines jeunes, elles sont spécialement abondantes et peut-être diminuent-elles de nombre avec l'âge. C'est là un point que nous n'avons encore pu établir.

Au point de vue de leur apparence histologique, nous devons en distinguer plusieurs formes. Les plus caractéristiques, celles qui les premières ont attiré notre attention, ont la dimension d'un follicule à cellules épithéliales unistratifiées prismatiques ou cubiques. Comme un follicule, chacune de ces formations comprend une membrane vitrée, un épithélium unistratifié, une cavité centrale ; mais celle-ci, très réduite, ne contient pas d'ovocyte. L'épithélium repose sur la membrane vitrée extrêmement mince, qui le sépare

des cellules conjonctives du stroma cortical, dans lequel les nodules sont plongés tout comme les follicules ordinaires, parmi lesquels ils sont disséminés (fig. 16).

Les cellules épithéliales sont cubiques ou légèrement plus hautes que larges, et une coupe transversale faite au niveau du plus grand diamètre intéresse sept ou huit d'entre elles; leurs limites sont peu nettes; dans leur protoplasma clair est un noyau ovulaire, à chromatine irrégulièrement croûteuse. L'aspect de ces cellules rappelle très exactement celui des cellules épithéliales des follicules de même taille, et, sans l'examen de coupes sériées, il est vraiment impossible, de distinguer une formation épithéliale pourvue d'ovule d'une autre qui n'en a pas. Du pôle apical des cellules, qui borde une étroite lacune centrale, partent des filaments, qui présentent absolument l'aspect des filaments exoplastiques sécrétés par les cellules folliculeuses ordinaires, pour l'édification de la zone pellucide; ils s'intriquent en un feutrage plus ou moins serré et abondant qui remplit la cavité de la vésicule.

A côté de ces formes moyennes, les plus typiques, il faut en signaler d'autres, qui s'en écartent par leur dimension soit inférieure, soit supérieure. Dans les plus petites la lumière centrale est à peine marquée ou n'existe pas; quelques cellules seulement, groupées en morula, une dizaine environ, forment un petit nodule épithélial plein; il nous est arrivé même d'en trouver qui ne présentaient que trois et même deux cellules en coupe transversale. Les plus volumineuses sont deux ou trois fois plus grosses que la forme moyenne; leurs

cellules épithéliales ont le même aspect, mais elles sont beaucoup plus nombreuses; une ou deux d'entre elles, ayant abandonné tout rapport avec la vitrée, sont devenues intérieures, comme par un début de stratification exactement semblable à celui qu'on observe dans les follicules ordinaires de même taille.



FIG. 16. — Follicules sans ovule de volume petit et moyen.

Grossissement : 1030.

Entre ces types sont tous les intermédiaires désirables; il s'agit donc d'une seule et même formation dans un état de développement variable; toutes sont sphériques et indépendantes les unes des autres.

Nous n'avons nulle part trouvé décrits dans la littérature des éléments semblables. Beaucoup d'auteurs, à la vérité ont signalé des formations épithéliales dans

le stroma cortical ainsi que nous l'avons dit plus haut; mais dans tous les cas, ce qu'ils rapportent, sous des appellations différentes, correspond à des invaginations encore en relation avec la surface de l'ovaire: aussi les ont-ils toujours désignés comme tubes ou cordons. Ils ont vu peut-être les formations dont nous parlons, mais ne les ayant pas suivies en coupes sériees, ils les ont pris, soit pour des follicules vrais, soit pour des cordons ou des tubes coupés en travers et qu'ils ont supposé se continuer avec l'épithélium ovarien.

L'origine épithéliale de ces formations semble évidente: leur situation dans le stroma cortical, l'identité de leurs cellules avec les cellules folliculeuses vraies, leur dissémination au milieu de follicules authentiques, en sont autant de preuves. C'est ce que démontre également l'existence, mais plus rare, de dérivés épithéliaux non pas de forme globuleuse, mais en tubes et en cordons pleins. Ces formations allongées, reproduisent, par tous leurs autres caractères, les nodules et les vésicules ci-dessus décrits, mais leur longueur dépasse 4, 6, 10 fois leur largeur; parfois même dans le prolongement du cordon épithélial, se retrouvent quelques nodules ou vésicules caractéristiques, séparés du premier par une étroite intercalation de tissu conjonctif, et qui donnent tout à fait l'impression de tronçons égrénés d'un cordon épithélial primitivement continu.

WINIWATER et SAINMONT ont déjà donné ce nom de *cordons épithéliaux* à des formations pleines qu'ils signaient simplement dans la zone parenchymateuse

de l'ovaire jeune, et qui pour eux, représentent les cellules non différenciées des proliférations épithéliales ; ils distinguent des cordons épithéliaux primitifs et secondaires, suivant que ce sont les résidus de la deuxième poussée (cordons de Valentin Pflüger) ou de la troisième (invaginations épithéliales).

Il existe sans doute des relations entre ces cordons et les formations nodulaires ou vésiculaires que nous retrouvons dans l'ovaire de la lapine adulte. Nous proposons pour ces formations, l'explication histogénétique suivante :

Les follicules naissent de la fragmentation des cordons cellulaires germinatifs, à la suite de leur pénétration par le tissu conjonctif ; ainsi se forment des amas épithéliaux. Ceux-ci comprennent à leur périphérie des cellules à noyau du type protobroque ayant cessé d'évoluer (et qui donnent l'épithélium folliculaire), et au centre une cellule de même origine, mais dont l'évolution s'est continuée jusqu'au stade ovocyte. Si parmi les cellules à noyau protobroque, aucune ne subit la différenciation et l'évolution ovogénétiques, l'amas individualisé par le morcellement sera un nodule épithélial plein ; les cellules de cet amas seront toutes semblables entre elles, et identiques comme origine et signification à celles de l'épithélium des follicules vrais ; elles seront capables comme celles-ci, de sécréter des filaments exoplastiques. Le terme de *follicules sans ovule* qu'avec M. REGAUD nous avons, il y a deux ans, attribué à ces formations, nous paraît donc devoir être maintenu.

Les rapports étroits de voisinage que les vésicules

et les amas épithéliaux ont avec les follicules primordiaux, le mélange des deux formations dans le stroma cortical, s'expliquent dès lors fort bien. Il arrive même d'observer chez des lapines jeunes de véritables cordons moniliformes de follicules, placés à la suite les uns des autres, non encore séparés, et parmi lesquels il est possible de retrouver, sur des coupes sériees, certains follicules non ovulés, de même que parfois on en rencontre de biovulés.

Ces produits de morcellement sont-ils les restes d'une seule ou des trois poussées de prolifération épithéliale?

D'une façon générale, on peut dire que les follicules sans ovule accompagnent toujours les follicules vrais et, par conséquent, sont localisés au stroma cortical. Cependant, dans les ovaires de deux lapines, nous en avons pu observer quelques-uns, rares à la vérité, occupant les travées conjonctives qui séparent les uns des autres les lobules de la glande interstitielle, et quelques-uns même jusque dans le tissu conjonctif qui entoure la zone vasculaire. Si, dans ces cas, ils ne peuvent être rapportés à la première prolifération, qui a donné les cordons médullaires, du moins appartiennent-ils sûrement à la seconde, et on peut croire qu'ils ont subsisté après la disparition par atrésie des follicules vrais de la deuxième génération. Enfin, nous avons vu souvent des invaginations épithéliales de l'ovaire adulte, semblant bourgeonner à leur extrémité, pour donner des formations épithéliales pleines de petite dimension. Dans nos ovaires irradiés à longue survie et à fonction rétablie (quatrième période), les

nodules épithéliaux sont manifestement plus abondants aux points où, à la place d'un corps jaune en régression, l'épithélium ovarien avait poussé des invaginations nombreuses.

Il nous est donc permis de penser que, non seulement les follicules sans ovule sont les vestiges de proliférations épithéliales qui se sont faites autrefois au cours de l'organogenèse, mais encore qu'ils se renouvellent ou augmentent de nombre chez l'adulte par le moyen des invaginations épithéliales. Y a-t-il une relation entre ces différences d'origine possibles et les différences de grosseur des formations? Nous ne pouvons que le supposer.

Enfin, faut-il attribuer un rôle, et quel rôle, à ces dérivés épithéliaux constants et parfois si développés? Est-il vraisemblable qu'ils puissent devenir follicules véritables et remplacer les follicules atrésiques à mesure de leur disparition?

Ainsi, nous revenons encore à la question plusieurs fois posée au cours de ce chapitre, mais non encore résolue: se forme-t-il, dans l'ovaire adulte, de nouveaux follicules?

Nous tenons à bien spécifier tout d'abord que nous n'avons observé aucun fait qui paraisse confirmer cette hypothèse! Jamais nous n'avons vu de forme intermédiaire entre les follicules sans ovule et les follicules vrais; jamais nous n'avons, dans une invagination épithéliale, rencontré une cellule au stade d'accroissement de la lignée ovogénétique.

Dans nos ovaires irradiés, puis reconstitués, le

nombre des follicules restant, malgré de nombreuses invaginations, ne paraissait pas avoir augmenté depuis la fin de la période de liquidation. Rien, actuellement, ne permet donc d'affirmer que des follicules nouveaux puissent se former dans l'ovaire adulte.

Certaines considérations cependant nous laissent croire que ce phénomène n'est pas impossible. D'abord, le fait presque constant que les auteurs qui ont signalé une néoformation de follicules, l'ont vue après l'accouchement ou après les périodes du rut. Cette constatation est à mettre en parallèle avec cet autre fait que nous trouvons les invaginations toujours très marquées au niveau des corps jaunes en régression, c'est-à-dire succédant aux périodes que nous venons de signaler.

Il est également frappant de remarquer que le développement normal des corps jaunes, souvent nombreux et toujours très volumineux, détermine l'atrésie de presque tous les follicules environnants et, par conséquent, sur une très grande étendue. On s'expliquerait la nécessité, après leur disparition, d'une reproduction compensatrice locale de follicules.

Enfin, puisque les cellules à noyaux du type protobroque représentent, dans la lignée ovogénétique, une forme ancestrale, commune aux ovocytes et aux cellules folliculeuses, il est possible d'admettre que, dans les follicules sans ovule constitués de cellules de ce même type, l'une d'elles puisse, ultérieurement, évoluer en ovocyte. Le fait que, chez nos lapines irradiées, ce phénomène ne se soit pas manifesté, peut s'expliquer par la susceptibilité si élective de certaines cellules à l'action des rayons X, l'irradiation ayant, à la

rigueur, pu faire disparaître les éléments destinés à entrer en activité.

En réalité, cette question de la néoformation de follicules chez l'adulte est encore à l'étude, mais elle est de celles qui paraissent susceptibles d'être bientôt résolues.

Comme conclusion à ce chapitre, résumons l'action des rayons X sur l'épithélium ovarien et ses dérivés. D'une façon générale, on peut dire, qu'ils ont une action directe faible ou nulle ; ils ne semblent conditionner que secondairement l'atrophie temporaire de l'épithélium lui-même. Ils ne détruisent pas les follicules sans ovule, si ce n'est, peut-être, à doses très fortes. Empêchent-ils l'évolution ultérieure de quelques-unes de leurs cellules ? Cela n'est pas impossible.

CHAPITRE X

EFFETS PRODUITS PAR LES RAYONS X SUR LA GLANDE INTERSTITIELLE

Comme pour les chapitres précédents, nous ne chercherons pas à faire une revue complète des travaux parus sur la glande interstitielle, mais nous rappellerons seulement les faits essentiels, soit définitivement établis, soit encore objets de discussions.

I. ORIGINE ET NATURE DE LA GLANDE INTERSTITIELLE

C'est également à PFLÜGER (1863) que revient le mérite d'avoir, le premier, décrit les cellules interstitielles de l'ovaire ; il leur attribuait déjà une origine conjonctive et la plupart des auteurs se sont rangés à son avis.

TOURNEUX (1879) les identifie aux cellules interstitielles du testicule.

Les relations de ces éléments avec les cellules de la thèque interne des follicules atresiques avaient déjà été signalées par HIS (1865), TOURNEUX, COËRT (1898), KÆLLIKER (1898) ; mais BOUIN (1899) et son élève LIMON (1901) ont définitivement fixé le mécanisme de cette origine des cellules interstitielles.

Chez le rat et le lapin, ces auteurs montrent qu'à la naissance et dans les premiers mois de la vie extra-utérine, l'ovaire en est dépourvu, et qu'il est occupé jusqu'à sa région vasculaire par des follicules superposés. De ceux-ci, les plus voisins du centre, qui sont aussi les plus évolués, se détruisent progressivement, et, par leur atrésie, donnent origine à partir du quatrième mois, aux premiers rudiments du tissu interstitiel. En effet, les cellules conjonctives qui constituent leur thèque interne, changent d'aspect; elles étaient primitivement fusiformes, allongées concentriquement autour du follicule, à noyau étiré; elles tendent à prendre un contour arrondi, leur volume s'accroît par augmentation d'un protoplasma qui devient granuleux et se charge de graisses; le noyau grossit également, devient plus clair, vésiculeux, un nucléole apparaît. Pendant ce temps, les éléments épithéliaux contenus dans le follicule achèvent leur nécrobiose; bientôt, il ne reste plus que des débris hyalins de la vitrée, entourés des cellules hypertrophiées de la thèque interne, c'est un *faux corps jaune*.

Des tractus vasculo-conjonctifs, venus de la thèque externe, pénètrent ce nodule interstitiel, le remanient, le dissèquent en courtes colonnes cellulaires, tandis que disparaissent les derniers débris folliculaires. Enfin, la croissance des vésicules voisines détruit son individualité et sa disposition arrondie; il se confond alors plus ou moins avec les éléments des nodules voisins. Ainsi prend naissance un tissu nouveau, qui occupe la place des follicules à mesure de leur dégénérescence.

Cette période d'histogenèse dure environ deux ou trois mois chez la lapine, puis cesse, la glande interstitielle étant constituée ; celle-ci occupe, en effet, toute la région moyenne de l'ovaire, allant du stroma cortical ovigère à la zone vasculaire centrale.

En 1901, REGAUD et POLICARD signalent dans ces cellules interstitielles des manifestations morphologiques d'une sécrétion interne active et de nature encore indéterminée.

SAINMONT (1904) constate dans l'ovaire embryonnaire du chat l'apparition de cellules interstitielles temporaires, se développant par poussées successives aux dépens des cellules conjonctives du stroma mésenchymateux ; plus tard, chez l'adulte, la glande interstitielle s'édifie par les cellules de la thèque des follicules atrésiques. Chaque poussée interstitielle précède le développement d'une poussée de follicules ; aussi SAINMONT attribue-t-il à la glande un rôle surtout trophique vis-à-vis des organes épithéliaux de l'ovaire.

L. FRAENKEL (1905), pour appuyer ses expériences tendant à prouver que le corps jaune joue le rôle essentiel de sécrétion interne dans l'ovaire, établit l'inconstance du tissu interstitiel par des études d'anatomie comparée portant sur 45 espèces de mammifères : chez 24 d'entre eux (dont l'homme et les anthropoïdes), l'ovaire est complètement dépourvu de glande interstitielle ; chez les 22 autres espèces, elle est, au contraire, abondante (marsupiaux, ongulés, insectivores, rongeurs, chéiroptères).

De 1906 à 1909, REGAUD et DUBREUIL, dans une série de notes, établissent :

a) Qu'il y a néoformation permanente des cellules interstitielles pendant toute la vie sexuelle du lapin ; il se produit incessamment dans l'ovaire adulte de faux corps jaunes, tels que les a décrit LIMON, par atresie de certains follicules. A mesure que naissent des nodules de nouvelle glande, l'ancienne se détruit et l'on peut distinguer quatre types morphologiques de cellules interstitielles, représentant les stades successifs de leur existence : les stades jeune, adulte, sénescant, décrépité. Dans l'intérieur de ces cellules s'élabore un produit de sécrétion complexe, probablement livré aux lymphatiques.

b) La glande interstitielle de l'ovaire, chez la lapine, subit des variations quantitatives considérables, qui peuvent s'apprécier macroscopiquement par la simple inspection de l'organe. Dans les cas à glande peu développée, l'ovaire pèse de 10 à 25 centigrammes, et les follicules se détachent sur un fond gris rosé ou jaunâtre, opaque, presque homogène et translucide. Au contraire, la glande est-elle très développée, les ovaires, très gros, pèsent de 40 à 80 centigrammes ; le fond de l'organe est d'un blanc laiteux ; à la loupe et même à l'œil nu, on reconnaît que ce tissu est formé de nodules et de cordons abondants, de cellules interstitielles plus ou moins distincts ou plus ou moins fondus en une masse homogène.

c) En dehors de la question d'âge, qui fait qu'un ovaire de lapine impubère ou sénile contient peu ou point de glande interstitielle, la variation quantitative de celle-ci est subordonnée surtout à l'état d'isolement ou de cohabitation de l'animal avec un mâle. L'iso-

lement prolongé détermine la régression de la glande interstitielle; la cohabitation, son augmentation; néanmoins, son développement est sans rapport direct avec le rut et la gravidité. Il faut tenir compte, enfin, des influences saisonnières, signalées par CESA-BIANCHI chez la chauve-souris; on constate une poussée de la glande, correspondant à l'activité sexuelle printanière.

AIMÉ, dans sa thèse (1907), confirme chez l'embryon du cheval l'origine conjonctive des cellules interstitielles. L'extrême inconstance de cette glande chez les différents mammifères permet de les diviser en quatre classes :

1° Mammifères possédant une glande interstitielle pendant la période fœtale seulement (solipèdes);

2° Mammifères possédant une glande interstitielle à l'âge adulte seulement (cheiroptères, insectivores, rongeurs);

3° Mammifères possédant une glande interstitielle pendant la période fœtale et l'âge adulte (chat);

4° Mammifères ne possédant de glande interstitielle ni chez l'embryon, ni chez l'adulte (homme, porc, mouton, chèvre, sanglier, chien).

Ces conclusions intéressantes sont cependant trop absolues, ainsi que sont venus le prouver des travaux ultérieurs.

C'est ainsi que WINIWARTER (1908) montre, par l'étude d'embryons, la présence d'une glande interstitielle ovarienne dans l'espèce humaine; elle apparaît et évolue par poussées, exactement suivant le mode décrit chez le chat par SAINMONT; et il pense qu'il en est ainsi dans l'ovaire de tous les mammifères.

De même POPOF (1911) voit, dans l'ovaire foetal de la chienne, une glande interstitielle disséminée entre les cordons médullaires, qui se retrouve également chez l'animal adulte.

II. LA GLANDE INTERSTITIELLE DANS L'OVAIRE DE LA LAPINE

Comment, chez une lapine adulte, se présente microscopiquement cette glande interstitielle?

Une coupe transversale totale de l'ovaire offre la forme générale d'un ovoïde, dont la petite extrémité correspond au hile; tout autour du centre vasculaire, la glande interstitielle se dispose en un large fer à cheval à concavité hilaire, qui est doublé extérieurement par le fer à cheval du stroma cortical; par rapport aux autres éléments, le tissu interstitiel occupe environ les deux tiers de l'organe. Sa disposition générale est radiaire, les cordons que forment les cellules convergeant de la périphérie vers le centre. Des cloisons conjonctives séparent un certain nombre de champs, sortes de lobules mal délimités; chacun d'eux a une forme circulaire ou cunéiforme; on en compte une vingtaine sur une coupe transversale. De ce tissu conjonctif périlobulaire partent des tractus secondaires, qui pénètrent entre les cordons cellulaires, accompagnant les capillaires sanguins et les lymphatiques. Enfin, les vésicules de de Graaf ou les corps jaunes, par leur accroissement, se font une place plus ou moins grande dans la substance interstitielle, et viennent détruire la régularité des lobules.

Les cellules interstitielles sont des éléments volumineux, polyédriques par pression réciproque ; leurs faces sont en rapport avec les cellules voisines ou les vaisseaux ; leur diamètre varie entre 25 et 35 μ ; leur noyau, relativement petit, est arrondi, central, clair ; le protoplasma est creusé de petits alvéoles occupés par des gouttelettes graisseuses. L'absence de mitoses, les variations de chromaticité des noyaux, la présence d'enclaves lipoïdes, sont des signes de leur activité les plus nombreuses, sécrétoire.

Mais cette description ne s'applique pas à toutes les cellules interstitielles ; celles que nous venons de décrire et qui sont les plus nombreuses représentent le stade adulte.

Autour de vestiges à peine reconnaissables de follicules atrésiques, on remarque des cellules petites, à protoplasma peu abondant, pauvre en gouttelettes graisseuses ; quelques-unes semblent se diviser par amitose : tel est le stade jeune. Au stade sénescant, les cellules énormes sont distendues par le produit de sécrétion contenu dans de grands alvéoles ; elles sont isolées au milieu des cellules adultes ou réunies par territoires. Enfin, « les cellules interstitielles décrépites sont tantôt d'énormes globes, comparables aux précédents, mais dont le noyau rétracté et dépourvu de chromatine est méconnaissable ; tantôt de petits éléments revenus sureux-mêmes, à protoplasma intensément colorable par l'éosine et à noyau presque disparu. » (REGAUD et DUBREUIL).

Tous les ovaires de lapines adultes présentent les deux premiers stades : les cellules sénescantes et décrépites

s'observent, dans quelques-uns seulement, en quantité variable. Nous ignorons encore quelles sont les causes qui président à ces transformations incessantes de la glande interstitielle; nous pouvons seulement, par l'examen histologique, affirmer leur existence.

III ACTION DES RAYONS X SUR LA GLANDE INTERSTITIELLE

Les auteurs qui ont cherché, par les rayons X, à modifier l'ovaire, s'arrêtent peu à la description des altérations de la glande interstitielle; leurs résultats sont d'ailleurs souvent contradictoires. En effet, BOUIN, ANCEL et VILLEMIN, ZARETSKY, REIFFERSCHIED soutiennent qu'elle est très résistante aux irradiations, beaucoup plus que les follicules; ce n'est que par des doses intenses qu'il serait possible de la détruire. Ils en tirent la conclusion, intéressante au point de vue physiologique et gynécologique, que la glande sexuelle femelle peut être dissociée, la fonction ovigène pouvant être suspendue, tout en conservant la fonction sécrétoire de la glande interstitielle.

SPECHT, au contraire, dès le troisième jour après des irradiations, décrit des altérations considérables de cette glande : FELLNER et NEUMANN ne les voient se produire que dans la troisième ou quatrième semaine, consistant en retour des cellules à l'état conjonctif.

Les recherches de BERGONIÉ et TRIBONDEAU ont une plus grande valeur histologique. Dans les ovaires de lapines qui ont été irradiés directement à nu, au cours d'une laparotomie, ils constatent, qu'au bout d'une à deux semaines, la glande interstitielle considérable-

ment diminuée s'est morcelée en nodules, écartés les uns des autres, plus individualisés que normalement par d'épaisses travées fibreuses. Les éléments de la glande sont rapetissés, n'ont plus que le tiers du volume des cellules normales, si bien que les noyaux semblent plus voisins les uns des autres; le protoplasma diminué est cependant resté alvéolaire et contient toujours des graisses. C'est que les rayons X n'entraînent pas la disparition des éléments glandulaires, mais seulement leur atrophie; aussi y trouve-t-on rarement de la pycnose ou fragmentation des noyaux.

Un ou deux mois après, la réduction s'est encore accentuée, et seulement quelques groupes de cellules ont repris leurs dimensions normales. Autour des follicules détruits par l'irradiation, les cellules de la thèque ont en effet été frappées de mort (nombreuses figures de pycnose); elles n'ont donc pu produire, comme habituellement dans les follicules atrésiques, de la nouvelle glande interstitielle, à l'exception de quelques-uns, déjà arrivés à un stade avancé au moment de la roentgénisation. Nous allons confirmer la plupart de ces observations.

Nous avons déjà signalé (chapitre v) que les rayons X, aux plus fortes doses qu'il est possible de faire parvenir à l'ovaire, n'ont pas d'action directe sur la glande interstitielle. Cependant, un coup d'œil sur le tableau de la page 89, où sont présentées par ordre chronologique après irradiation, nos observations avec les lésions correspondantes de chaque élément constitutif de l'ovaire, indique que dans tous les cas, pendant les deux premiers mois, la glande interstitielle paraît

saine, qu'entre deux et six mois, elle est très altérée ; qu'après six mois, elle est en partie reconstituée. L'explication de ces faits a été rapidement résumée ; il importe ici de les analyser plus en détails. Nous le ferons en trois paragraphes, correspondant aux périodes d'intégrité, de régression, et de reconstitution de la glande interstitielle.

1° *Période d'intégrité.* — Elle persiste pendant un mois et demi à deux mois environ après l'irradiation. Elle établit suffisamment ce fait, que la glande interstitielle n'est pas directement sensible à l'action des rayons X ; et en effet on n'y observe, dans les jours qui suivent l'irradiation, ni pycnose des noyaux, ni désintégration cellulaire ; alors que pendant ce temps tous les follicules présentent des dégénérescences, qui prouvent bien que l'ovaire dans son ensemble a subi l'atteinte des radiations.

2° *Période de régression.* — Comment expliquer, puisque les cellules interstitielles ne sont pas détruites par les rayons X, que, dans les ovaires prélevés après deux mois de survie au moins, la glande présente un état d'atrophie plus ou moins considérable ?

Ce que nous savons de son origine et de sa nature pouvait cependant faire prévoir d'avance cette conséquence fatale de la disparition des follicules. Il est bien prouvé, que la glande interstitielle est un tissu temporaire, en mouvement continu de destruction et régénération, et que son renouvellement se fait par les cellules conjonctives de la thèque interne des follicules à épithélium multistratifié, qui s'atrophient spontanément sous certaines influences indéterminées.

La destruction en masse de tous les follicules contenus dans l'ovaire doit naturellement tarir la source de la glande interstitielle, surtout si les follicules en atrésie roentgenienne n'édifient pas de nodules interstitiels, comme ils le font dans l'atrésie physiologique.

Or nous savons, en effet, qu'il en est ainsi, et que c'est même là une des seules différences entre ces deux formes étiologiques d'atrésie. Nous avons expliqué comment l'action brutale des rayons X se faisait sentir sur la thèque interne de ces follicules en évolution, et nous avons signalé, dans la description de leur dégénérescence, la pycnose et la cytolysé des cellules de cette paroi du follicule.

Comme conséquence de cette irradiation, on doit donc observer dans l'ovaire l'intégrité de la glande interstitielle existant au moment de l'irradiation, mais l'arrêt de son renouvellement. Aussi l'atrophie de ce tissu, déjà très manifeste à la fin du deuxième mois, représente le processus normal de régression de la glande interstitielle arrivée à son terme.

Ceci nous permet de fixer à trois mois environ la durée de ce tissu glandulaire dans l'ovaire de la lapine.

Quelle est la marche de cette atrophie ?

Déjà, au début du deuxième mois, alors que la glande se présente toujours abondante, sous forme de nodules, composés de cellules surtout au stade adulte, on peut constater que, dans son ensemble, elle a subi une certaine réduction par rapport à celle de l'ovaire sain.

Il est, en effet, bien évident que, depuis le moment où l'irradiation a interrompu le renouvellement de la

glande, celle-ci n'a pas cessé de se réduire progressivement; mais cette réduction n'est vraiment manifeste qu'après un certain temps, alors que la plupart des cellules adultes ont pris l'aspect de cellules vieilles.

Après un mois et demi, le phénomène est déjà net; puis il s'accroît avec une grande rapidité pendant les deuxième et troisième mois; au quatrième, il atteint son maximum.

Le processus, d'une façon générale, consiste en une diminution progressive des éléments cellulaires adultes, et une augmentation parallèle des éléments sénescents et décrépits. Sur des coupes en séries, on trouve des plages plus ou moins étendues, de cellules à des stades de régression comparables, et qui correspondent à des nodules, dont les cellules étant à peu près de même âge, sont à peu près au même stade de régression. Dans certains, on observe surtout des éléments volumineux, très clairs, très vacuolisés, à noyau souvent ratatiné; ils correspondent au type sénescant. Ailleurs, les cellules, très petites, à contour régulier, à noyau en désagrégation, ont atteint le stade décrépiti.

Par suite de la disparition progressive de ces éléments, le tissu conjonctif de soutien, qui forme la trame de la glande interstitielle, paraît plus abondant; l'ensemble forme un tissu d'aspect compact et très riche en cellules, à cause du petit volume de celles-ci. Il en résulte aussi que les limites des nodules normalement nettes, s'effacent complètement et toute disposition nodulaire disparaît. Il ne reste plus alors, au centre de l'organe extrêmement atrophié, réduit tout au plus au dixième de son volume normal, qu'un

tissu dense, très riche en cellules conjonctives non différenciées, qui entourent les derniers éléments atrophiés de la glande interstitielle.

Tel est l'aspect de l'ovaire au moment de son maximum d'atrophie, au quatrième mois environ.

3^e Période de reconstitution. — Après cette date, il semble qu'une nouvelle glande interstitielle se reforme lentement dans l'ovaire, où reparaissent des formes cellulaires jeunes et adultes. Et cependant nous savons qu'à cette période encore, les follicules, qui ont pu être conservés dans l'ovaire, sont restés au stade primordial, donc incapables de produire des éléments interstitiels.

C'est que, en dehors de la source principale de la glande (la thèque des follicules atresiques), certaines cellules interstitielles ont une origine un peu différente, dans l'ovaire de la lapine.

On peut voir, en effet, dans la région la plus interne du stroma cortical, des cellules conjonctives isolées se différencier en éléments glandulaires, souvent réunies par petits groupes de trois ou quatre; dans cette région, où les formes jeunes sont désormais nombreuses, de nouvelles cellules se modifient sans cesse qui repoussent vers le centre de l'organe les précédentes devenues adultes, et occupent peu à peu une plus grande étendue. On trouve bientôt le stroma cortical, doublé sur son bord interne, d'une couche de glande interstitielle nouvelle, entourant les derniers éléments dégénérés de l'ancienne glande, refoulée au centre de l'organe, et dont la disparition définitive ne tarde guère à s'achever.

Dans les ovaires complètement stérilisés, ce mécanisme de reconstitution de la glande interstitielle sera le seul à fonctionner ; comme il est malgré tout peu actif, la glande se réduit à quelques cordons, dont la disposition est très régulièrement trabéculaire de la périphérie vers le centre.

Dans les cas, au contraire, où certains follicules ont été conservés, on voit, peu après la reconstitution d'une certaine quantité de tissu interstitiel, les follicules, jusque là restés au stade primaire, se mettre à évoluer ; aussi, bientôt, l'atrésie de quelques-uns va rapidement être l'origine de volumineux nodules glandulaires, qui auront vite fait de rendre à l'ovaire son volume presque normal.

En résumé, si la roentgénisation n'a pas d'action directe appréciable sur la glande interstitielle, du moins l'irradiation de l'ovaire a une grosse répercussion sur l'évolution de ce tissu. En effet, les rayons X qui n'altèrent pas la cellule conjonctive indifférenciée, ni la cellule glandulaire constituée, semblent frapper les éléments en voie de transformation de l'un de ces types à l'autre. C'est ce qui explique la période d'atrophie presque complète, qui est le contre-coup de l'interruption passagère de toute formation glandulaire, même dans le stroma cortical, consécutivement à l'irradiation.

IV. DÉDUCTION D'HISTOPHYSIOLOGIE NORMALE

Nous avons naturellement cherché à retrouver sur des ovaires normaux ces faits histologiques,

apparents dans les ovaires irradiés. L'examen d'ovaires sains permet très facilement de retrouver, dans la région interne du stroma cortical, la transformation individuelle des éléments conjonctifs indifférenciés en cellules interstitielles. En parcourant de dehors en dedans cette région périphérique de l'ovaire, on rencontre en effet au-dessous de l'épithélium ovarien, l'albuginée surtout fibreuse, puis le stroma cortical, lequel se décompose en trois zones :

1° Une première, de cellules fusiformes à direction principale longitudinale, par rapport au grand axe de l'organe ;

2° Au-dessous, une zone de cellules semblables, mais à direction principale transversale : c'est au milieu de ces éléments que sont inclus les follicules primordiaux et les formations sans ovule ;

3° Enfin, avant d'atteindre la glande interstitielle, une troisième zone de cellules conjonctives, de nouveau à direction longitudinale, et qui est celle où se différencient des cellules interstitielles.

Il est donc permis de conclure que cette glande, chez la lapine, présente une double origine conjonctive :

a) Par transformation des cellules de la thèque interne des follicules à épithélium multistratifié en atrésie ;

b) Par transformation directe et individuelle des cellules conjonctives du stroma cortical.

Nos recherches confirment, en outre, d'une façon indiscutable, la nature temporaire de la glande interstitielle ; la durée de ces éléments pouvant s'évaluer à quatre mois au maximum.

Enfin, pour terminer, rappelons l'opinion de WINIWARTER et SAINMONT sur le rôle de la glande interstitielle. Pour eux, on rencontre dans l'organogenèse de l'ovaire plusieurs poussées de ce tissu, et chacune précède l'épanouissement des organes épithéliaux du voisinage : cette glande jouerait, par rapport à ceux-ci, un rôle trophique. Le fait, que les follicules conservés dans un ovaire irradié restent non modifiés, jusqu'à ce que la glande interstitielle se soit régénérée, pour, à ce moment seulement, évoluer, ne peut-il être envisagé comme favorable à l'opinion de ces auteurs ?

CHAPITRE XI

VARIATIONS ET CONDITIONS DE LA VULNÉRABILITÉ ROENTGÉNIENNE DES CELLULES DANS L'OVAIRE

Au point où nous sommes arrivés de notre étude, ayant passé en revue les réactions que subissent sous l'influence des rayons X les différents éléments essentiels de l'ovaire, il nous est possible de chercher à confronter nos résultats avec les lois connues ou supposées de la radiosensibilité des cellules.

Les nombreux travaux du même genre, publiés sur d'autres organes, établissent un fait général ; c'est l'inégale sensibilité des diverses espèces cellulaires à la roentgénisation : dans l'ovaire également, la plupart des auteurs se sont mis d'accord sur la grande fragilité des éléments épithéliaux, la résistance des cellules conjonctives, tandis que les opinions variaient au sujet des tissus glandulaires proprement dits.

Nous allons essayer de montrer que le problème est ainsi mal posé, que toute cellule constitutive de l'ovaire peut être d'une susceptibilité extrême aux rayons X, et que ce qui règle la vulnérabilité des cellules, c'est non pas leur origine, mais leur état au moment de l'irradiation.

Un premier exemple typique nous est fourni par la cellule de l'épithélium folliculaire au cours des différentes étapes de sa longue évolution : Dans le follicule primordial, où elle se présente sous un aspect morphologique absolument indifférencié, elle semble peu sensible à l'action directe des rayons X ; c'est secondairement à la destruction de l'ovocyte, et, plusieurs jours après, que ces éléments se détruisent. Mais, à mesure que, dans les follicules plus évolués, les cellules épithéliales approchent de leur terme définitif, leur susceptibilité s'accroît progressivement. Le nombre des éléments épithéliaux directement détruits par les radiations augmente avec le degré de développement des follicules à épithélium pluristratifié. Dans les follicules achevés, l'épithélium presque tout entier dégénère immédiatement et simultanément ; mais si quelques-uns des cellules résistent, ce sont toujours celles de l'ovaire.

Ce même élément épithélial est destiné à devenir par transformation cellule du corps jaune. Or, à partir de l'accouplement, sa sensibilité aux rayons X, qui n'avait fait que croître, va, au contraire, se modifier en sens inverse ; et à mesure que l'on s'adresse à une cellule épithéliale de plus en plus voisine de son terme évolutif, la radiosensibilité de l'élément va sans cesse décroître. Aussi l'on trouve l'élément du corps jaune constitué, absolument insensible à l'action des rayons X. Il serait possible, par des expériences plus nombreuses, et chronologiquement réglées, de trouver (ce que nous n'avons pas encore eu le temps de faire) le moment précis de l'évolution de la cellule épithéliale, où sa

radiosensibilité, d'abord toujours plus positive, tend à devenir négative.

Considérons maintenant la cellule germinative proprement dite, qui est originellement, nous le savons, sœur de la précédente. On ne peut dire que l'un de ces deux éléments soit plus ou moins radiosensible que l'autre ; tout dépend de leur développement au moment de l'irradiation. C'est ainsi que dans le follicule achevé, les signes de dégénérescence sont simultanés dans la cellule germinative et dans l'épithélium folliculaire ; dans le follicule jeune au contraire, l'ovocyte seul est directement frappé.

Enfin, les follicules qui survivent dans leur intégrité à l'irradiation sont exclusivement des formations primaires, dont les éléments (ovocyte comme épithélium) paraissent, dans certaines conditions de repos, posséder un pouvoir particulier pour résister aux radiations.

Les cellules d'origine conjonctive semblent, à première vue, beaucoup moins atteintes par les rayons X. Soit une cellule fusiforme du stroma cortical ; elle se maintient intacte après une reengénération forte. Toutefois, nous savons que certaines de ces cellules conjonctives se disposent autour des follicules pour leur former une thèque interne. Or, les phénomènes de dégénérescence s'observent parmi ces cellules dans l'atrésie des follicules pluristratifiés, aussi profondes et précoces que ceux de l'ovule ou de la granuleuse.

Les cellules conjonctives de la thèque se sont-elles déjà transformées en glande interstitielle ? Alors les rayons X n'ont plus aucune action sur elles, et de

même que pour l'élément épithélial, il semble qu'on pourrait trouver au cours de l'évolution de la cellule conjonctive, le sommet de sa courbe de susceptibilité à l'irradiation.

Ainsi donc l'inégale radiosensibilité tient, non pas à l'origine de la cellule, mais se présente variable pour une même espèce cellulaire aux différents stades de son évolution. On rencontre dans un follicule donné, des cellules : germinative, épithéliales, conjonctives, également et extrêmement susceptibles à l'irradiation, mais seulement à ce stade déterminé de leur évolution.

Peut-être, en cherchant le caractère morphologique et fonctionnel qui conditionne cette hypersensibilité roentgénienne dans les cellules, pourrions nous saisir plus clairement la cause de la radiosensibilité des cellules ? Et d'abord les faits que nous rapportons ne sont pas d'accord avec la loi émise par BERGONIE ET TRIBONDEAU, à savoir que les cellules sont d'autant plus sensibles, qu'elles occupent une place plus reculée dans la lignée dont elles font partie, et ont en potentiel un avenir de multiplication plus considérable. Le fait que c'est au terme moyen de leurs transformations, que la cellule folliculeuse et la cellule conjonctive de l'ovaire présentent leur maximum de susceptibilité, suffirait à enlever son caractère de généralité à cette opinion, qui est d'ailleurs contredite par plusieurs faits résultant de la roentgénisation d'autres organes.

Les mêmes faits montrent que l'âge de la cellule ne conditionne pas nécessairement sa susceptibilité aux radiations. D'ailleurs nous savons, par les résultats

négatifs obtenus avec les corps jaunes constitués, que la roentgénisation, qu'elle porte soit sur des cellules glandulaires adultes en pleine activité, soit sur des cellules plus ou moins avancées dans leur régression, est tout aussi inefficace. De même dans la glande interstitielle formée à la fois d'éléments jeunes, adultes et sénescents: tous semblent également insensibles à l'irradiation.

Enfin, le fait de la résistance aux rayons X de ces deux catégories d'éléments glandulaires, dans leur universalité, semble indiquer que le moment fonctionnel, le stade sécrétoire d'un élément glandulaire, n'a rien à voir avec sa radiosensibilité.

Mais un caractère semble commun aux cellules que nous avons vues être le plus altérables dans l'ovaire: toutes sont à un stade critique, où elles vont changer d'orientation fonctionnelle pour subir une différenciation nouvelle.

Nous voyons, en effet, que la cellule épithéliale est surtout sensible dans le follicule mûr, au moment où elle est sur le point de se transformer en cellule du corps jaune; et, chose curieuse, les seuls parmi ces éléments qui soient capables de résister à l'action cytocaustique des rayons X, sont justement ceux de l'épithélium ovulaire, qui ne doivent pas participer à la constitution du nouveau tissu.

De même les cellules conjonctives sont détruites par l'irradiation seulement dans la thèque des follicules pluristratifiés, quand elles sont capables, ou en imminence de se transformer en cellules interstitielles. Il semble que ces différentes cellules présentent, à un

moment déterminé, et pendant une très courte période, un état particulier de leur constitution, qui les rend éminemment radiosensibles.

De même l'ovocyte, au cours des transformations de sa période d'accroissement, est toujours très vulnérable, sauf dans quelques follicules, qui sont justement à ce stade primordial, où l'ovocyte subit une sorte d'arrêt de différenciation, que nous savons pouvoir durer des années. Enfin la moindre résistance des cellules en karyokinèses, fait bien connu, paraît ressortir à la même cause.

Aussi peut-on se demander, mais nous ne donnons cette opinion qu'à titre d'hypothèse et sous toutes réserves, si la radiosensibilité variable des cellules ne tient pas aux modalités physico-chimiques des éléments de la cellule, et en particulier de la chromatine, et si les modifications que subit certainement celle-ci dans la préparation des transformations fonctionnelles, et des différenciations nouvelles des cellules, ne sont pas une cause de moindre résistance de la cellule, qui expliquerait leur susceptibilité élective aux radiations roentgéniennes.

C'est d'ailleurs l'hypothèse à laquelle ont été conduits REGAUD et BLANC (1906), par l'étude de l'action des rayons X sur la lignée séminale dans le testicule.

CHAPITRE XII

QUELQUES FAITS CONCERNANT LA PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL CHEZ DES LAPINES IRRADIÉES

Ainsi qu'il apparaît à la lecture de nos observations, nous nous sommes efforcés de rechercher, si les modifications apportées dans les ovaires par l'irradiation ont pour conséquence des modifications des fonctions génitales, et notamment quant à l'apparition des ruts.

Afin de serrer le problème d'aussi près que possible, nous ne chercherons pas à étendre nos conclusions aux mammifères en général; c'est ainsi que nous ne nous attarderons pas à discuter sur l'homologation du rut et de la menstruation.

La question précise à laquelle nous allons nous efforcer de répondre à l'aide de nos expériences est exclusivement celle-ci : quelle est la cause du rut chez la lapine ?

La théorie longtemps classique, la plus généralement admise jusqu'à ces dernières années, est celle de POUCHET-PFLÜGER : l'accroissement des gros follicules provoque une pression dans le parenchyme ovarique sur des terminaisons nerveuses périphériques,

d'où excitation transmise au système nerveux central; de celui-ci part un reflexe, déterminant la congestion des organes génitaux, et conséquemment la rupture des follicules de de Graaf mûrs; telle est la théorie dite réflexe.

A la suite des recherches de BORN, puis de ses élèves COHN et surtout L. FRAENKEL (1903), s'est échafaudée la théorie glandulaire : Le corps jaune, glande existant chez tous les mammifères, apparaissant cycliquement dans l'ovaire, conditionne par sa sécrétion interne l'apparition cyclique du rut. Cette interprétation ingénieuse semblait satisfaisante, et fut généralement accueillie avec enthousiasme. Bientôt de nombreuses preuves expérimentales de toutes sortes vinrent affirmer le rôle joué par la sécrétion du corps jaune sur les phénomènes génitaux en général, la puberté, les caractères sexuels secondaires, le trophisme des organes génitaux, la menstruation, les modifications de l'utérus pendant l'insertion des œufs, l'évolution de la grossesse, l'établissement de la lactation, etc.

En ce qui concerne le rut, ANCEL et VILLEMIN (1908) crurent établir, que la rupture du follicule et la ponte ovarique se produisent quelques jours avant l'apparition du rut, que celui-ci coïncide avec la période d'état du corps jaune, et trouve sa cause déterminante dans la sécrétion interne de cet organe.

Les expériences de REGAUD et DUBREUIL (1909) vinrent contredire d'une façon formelle, du moins pour ce qui est de la lapine, les conclusions des auteurs précédents. Ils démontraient, en effet, péremptoirement

que, chez cet animal, les phénomènes accompagnant la ponte ovarique se succèdent dans l'ordre inverse de celui qu'il faudrait, pour que la théorie d'ANCEL et VIL-LEMIN soit exacte. Le rut apparaît, alors que les follicules de de Graaf ne sont pas rompus et que, par conséquent, l'ovaire ne contient encore aucun corps jaune. C'est l'accouplement qui conditionne la déhiscence des follicules huit à dix heures plus tard. Ce n'est qu'après cinq à huit jours, que les corps jaunes atteignent leur période d'état; ils ne peuvent donc être la cause du rut, puisqu'ils entrent en formation, alors que celui-ci a cessé.

BOUIN et ANCEL (1909) firent remarquer que, au point de vue de la nature de leurs glandes ovariennes à sécrétion interne, on doit distinguer deux catégories de mammifères et que cette différence anatomique correspond justement à deux modes particuliers d'ovulation :

1° Mammifères à ovulation spontanée (primates, chienne, jument, truie, vache), dans l'ovaire desquels se forment deux variétés de corps jaunes : le corps jaune périodique et le corps jaune gestatif;

2° Mammifères à évolution non spontanée et provoquée par le rapprochement sexuel (lapine, cobaye, souris, chatte), dans l'ovaire desquels se différencient deux glandes : la glande interstitielle et le corps jaune, dont il n'existe qu'une seule variété, celui de la grossesse.

Dans tous les cas, les ovaires de mammifères présentent donc deux glandes à fonction distincte : l'une conditionne les caractères sexuels femelles (le corps

jaune périodique chez les premiers, la glande interstitielle chez les seconds); elle est l'homologue de la glande interstitielle du testicule. L'autre est adaptée à la gestation, c'est le corps jaune gestatif, qui existe chez tous les mammifères, mais ne peut avoir de représentant dans le sexe mâle.

Cette théorie, toute hypothétique, de BOUIN et ANCEL n'est-elle pas en contradiction avec les expériences antérieures des mêmes auteurs montrant, que des lapines privées de corps jaunes, mais à glande interstitielle saine subissent l'atrophie du tractus génital?

Quoi qu'il en soit, ce serait donc la glande interstitielle, qui conditionnerait le rut dans le deuxième groupe de mammifères, auquel appartient la lapine.

Avant de rapporter le résultat de nos expériences, nous voulons rappeler brièvement quelles sont les manifestations qui permettent d'apprécier l'état génital de la lapine. Le rut ne s'accompagne, chez cet animal, que de manifestations extérieures peu importantes et pouvant facilement passer inaperçues; mais cet état est signé d'une façon indiscutable par ce fait que, la lapine en chaleur accepte l'accouplement, et qu'elle le refuse toujours en dehors de cette période. Or, un des avantages appréciables, qui nous a fait adopter comme sujet d'expériences la lapine, c'est la facilité avec laquelle se constate l'accouplement. A peine mis en présence de la femelle, le mâle commence des tentatives; il les poursuit vainement si la lapine n'est pas en rut. Si celle-ci, au contraire, doit accepter l'accouplement, on la voit relever l'arrière-train et le mâle, au moment où se termine le coït,

roule sur le dos. Ces manifestations caractéristiques sont constantes ; il est facile de les contrôler par la recherche des spermatozoïdes dans le vagin de la femelle, où on les retrouve toujours dans ce dernier cas.

Voyons d'abord comment se renouvelle chez la lapine normale la succession des ruts : dans le cas ordinaire, lorsqu'on laisse une lapine s'accoupler, le rut dure quelques heures, puis cesse définitivement, l'animal étant fécondé ; la grossesse dure un mois environ. De suite après la mise bas, la lapine est de nouveau en rut et fécondable. C'est là le cycle génital habituel.

Mais que se passe-t-il lorsque l'accouplement a lieu sans que la fécondation se produise ? Nous avons à ce sujet renouvelé un grand nombre de fois l'expérience suivante : des lapines saines étaient régulièrement présentées chaque jour à des mâles rendus préalablement inféconds par ligature des canaux déférents (ce qui ne fait qu'augmenter leur ardeur génésique), et voici, en règle générale, ce que nous observons. Une lapine est en rut ; elle s'accouple avec un tel mâle infécond. Le lendemain, le rut a cessé ; la lapine refuse le mâle. Il en est de même pendant une durée qui va de six à dix jours environ. Au cours de cette période, on peut presque dire que la lapine « se croît » fécondée ; c'est pendant ce temps que se constituent les corps jaunes, et que se font, au niveau de l'utérus, des modifications histologiques, que nous n'avons pu étudier nous-même. Puis le rut recommence pour cesser pendant un autre septenaire, et le

cycle se poursuit avec une certaine régularité. Nous avons pu ainsi réaliser un deuxième cycle génital correspondant à la succession des ruts en dehors de tout état de gravidité. Puisque nous savons que chaque accouplement entraîne la rupture des follicules mûrs, chaque période séparant deux ruts indiquerait donc le temps nécessaire pour que d'autres follicules deviennent à leur tour vésicules achevées. Il est à remarquer que cette maturation folliculaire, qui se produit en tout temps, subit une influence saisonnière, et présente deux périodes de maxima, une au printemps qui dure deux ou trois mois, une autre en automne. Mais ces expériences, tout en permettant de le supposer, ne démontrent pas que ces follicules mûrs, qui se rompent consécutivement au rut, soient la cause de celui-ci.

Et tout d'abord cette cause réside-t-elle dans l'ovaire même? Les expériences et discussions à ce sujet sont nombreuses. Nous avons pratiqué, après beaucoup d'autres auteurs, des castrations doubles chez des lapines soit adultes, soit impubères, soit irradiées et ayant déjà servi aux expériences que nous rapportons plus bas. De tous ces animaux, présentés régulièrement à des mâles, aucun n'est jamais plus entré en rut après l'ablation des glandes génitales.

Dans l'ovaire, trois éléments sont susceptibles de tenir sous leur dépendance cet état particulier; ce sont les trois qui ont été successivement invoqués par les auteurs : les follicules (POUCHET-PFLÜGER), les corps jaunes (FRÄNKEL-VILLEMEN), la glande interstitielle (BOUIN-ANCEL). Pour ce qui est des corps jaunes, les recherches de REGAUD et DUBREUIL ont

démontré que, chez la lapine, l'hypothèse de leur action sur le rut est absolument insoutenable, aussi cette hypothèse est-elle généralement abandonnée.

Mais nous croyons maintenant pouvoir aller plus loin, et tirer des conclusions précises de nos expériences. Elles consistent à établir un parallèle entre les manifestations de l'activité génitale de lapines irradiées et l'état anatomique de leurs ovaires. Rappelons, en effet, brièvement, comment se présentent ces organes suivant la date plus ou moins éloignée après l'irradiation.

A. — Dans les premiers mois qui suivent l'irradiation, les follicules disparaissent progressivement, puis la glande interstitielle restée saine pendant un certain temps, s'atrophie spontanément. Pendant toute cette période, les lapines présentées régulièrement au mâle ne montrent aucune manifestation de rut et refusent tout coït.

Donc l'état de l'ovaire étant :

Aucun follicule cavitaire :

Glande interstitielle soit saine, soit atrophiée

Pas de corps jaune.

On a résultat expérimental :

Pas de rut.

B. — Nous savons qu'au bout d'un nombre de mois, variable avec l'intensité de l'irradiation, la glande interstitielle s'étant régénérée, certains follicules conservés peuvent se mettre à évoluer et devenir vésicules de de Graaf.

A ce moment-là, après une longue période de torpeur génitale absolue, la lapine entre tout à coup en rut et accepte le coït. L'ovaire porte des follicules muus, kystiques, tendus, qui, huit à dix heures après l'accouplement, vont se rompre selon le mécanisme habituel.

Donc, l'état de l'ovaire étant :

Follicules achevés;
Glande interstitielle saine ou réduite;
Pas de corps jaune.

On a résultat expérimental :

Rut.

C. — Mais la quantité de rayons X a été, dans certains cas, suffisante pour entraîner une stérilisation définitive de l'ovaire par destruction de tous les follicules¹. Cependant, la glande interstitielle, nous l'avons vu, peut néanmoins se régénérer partiellement aux dépens des cellules conjonctives du stroma cortical.

Une telle lapine expérimentée pendant longtemps, jusqu'à vingt mois après l'irradiation, jamais n'entre en rut et jamais n'accepte d'accouplement. A l'examen, l'ovaire très diminué de volume, présente une surface lisse, sans aucun follicul cavitaire. Dans ces cas seulement, on trouve, à l'autopsie, une atrophie considérable de tout le tractus génital.

¹ Nous avons dit, ailleurs, que c'était là un résultat très rare. Nous ne l'avons obtenu que dans deux cas (obs. XVII et XXII) et pour un seul des deux ovaires. Ainsi que l'observation l'indique, l'ablation de l'ovaire non stérilisé nous a permis de poursuivre l'expérience dans les conditions que nous indiquons.

Donc, l'état de l'ovaire étant :

Follicules absents ;

Glande interstitielle réduite, mais existante ;

Pas de corps jaune.

On a résultat expérimental :

Pas de rut.

D. — Enfin, un autre exemple encore plus intéressant et démonstratif s'est plusieurs fois présenté. Nous avons vu que quelques jours après une forte irradiation et dans certaines conditions encore mal définies, il peut se faire des hémorragies dans de gros follicules, déterminant des kystes sanguins d'une durée parfois très longue.

De même, nous savons qu'après quelques mois dans des ovaires incomplètement stérilisés, des follicules conservés, mais à évolution anormale, peuvent se développer ; ils deviennent follicules kystiques, souvent hémorragiques, que l'accouplement n'arrive pas à faire rompre.

Dans le premier cas, un jour ou deux après l'irradiation, la lapine est en rut et accepte le coït ; le lendemain le rut continue, le surlendemain encore ; et ainsi chaque jour pendant huit jours, un mois et plus, le rut reste inextinguible, malgré des accouplements journaliers et répétés, allant jusqu'à six et sept en une heure. L'examen des ovaires montre un ou plusieurs kystes folliculaires, alors que la glande interstitielle commence à dégénérer, et qu'aucun autre follicule n'existe plus.

Dans le second cas, après une longue période de repos génital, le rut reparait, et de même se renouvelle chaque jour, se prolonge d'une façon anormale, le coït ne parvenant pas à entraîner la rupture de ce kyste folliculaire, dont la présence est, en quelque sorte, l'épine provocatrice du rut¹.

Donc, l'état de l'ovaire étant :

Kystes folliculaires non déhiscent.

Glande interstitielle, soit altérée, soit saine.

Pas de corps jaune.

On a résultat expérimental :

Rut anormalement prolongé.

Le résultat de ces expériences nous paraît devoir entraîner désormais la conviction. Elles sont la confirmation de la théorie de POUCHET-PFLÜGER : c'est la présence dans l'ovaire de follicules cavitaires volumineux, ou de gros kystes folliculaires, qui déclanche ce réflexe dont le détail est indéterminé, d'où résulte le rut. Maintenant quel est le mécanisme exact de ce phénomène; est-ce comme PFLÜGER le soutenait par pression sur les nerfs périphériques, puis congestion réflexe de l'ovaire? Nous ne voulons pas commettre l'imprudenc de le spécifier. Nous nous bornons simplement à enregistrer ces résultats, et à affirmer que c'est par une action d'ordre mécanique et nerveux que les follicules achevés provoquent le rut.

¹ Winiwarter a également signalé le cas d'une chatte restée longtemps en chaleur et dont l'ovaire contenait des follicules anormaux et non rompus.

Nous disons d'ordre mécanique et nerveux, par opposition à l'hypothèse d'une sécrétion interne. Celle-ci, nous venons de le montrer, ne peut être le fait du corps jaune ou de la glande interstitielle, en ce qui concerne la cause du rut. Elle ne peut pas davantage être le fait de l'épithélium folliculaire (ANCEL 1909); car, outre qu'il faudrait démontrer que l'épithélium folliculaire est susceptible d'une sécrétion interne (objection faite par REGAUD et DUBREUIL, 1909), nos recherches démontrent péremptoirement, que des kystes folliculaires ne contenant aucun reste d'épithélium, ne pouvant en aucune manière être soupçonnés de sécrétion interne, suffisent néanmoins pour provoquer le rut et le rendre inextinguible.

Ici non plus nous ne voulons pas étendre nos conclusions à tous les mammifères, qui n'ont pas fait l'objet de recherches particulières. Il nous paraîtrait néanmoins peu scientifique, d'admettre que la cause du rut, que nous venons de désigner chez la lapine, soit exclusivement réservée à cette espèce animale.

CHAPITRE XIII

APPLICATION A LA THÉRAPEUTIQUE HUMAINE DES DONNÉES FOURNIES PAR LA ROENTGÉNISATION EXPÉRIMENTALE DES OVAIRES

Nous avons fait voir combien il est difficile actuellement d'obtenir, même avec une technique rigoureuse et une quantité très forte de rayons X, la stérilisation complète des ovaires de mammifères de petite taille, comme la lapine (chap. v). Nous avons dit que les rares expérimentateurs qui ont prétendu détruire la totalité des follicules par des irradiations transcutanées, ne nous ont point convaincus, à cause du compte rendu histologique trop insuffisant de leurs travaux, et parce qu'ils ont ordinairement examiné les ovaires un temps trop court après l'irradiation, pour qu'il fut possible d'affirmer la stérilisation. Nous savons en effet que, même sur un ovaire examiné dans sa totalité, quelques follicules primaires peuvent facilement passer inaperçus, et qu'il est nécessaire d'attendre au moins six mois après l'irradiation, pour être bien sûr qu'aucun ne va se mettre à évoluer; or, quelques follicules sont suffisants pour rendre momentanément à l'animal toute son activité génitale.

Malgré que nous ayons employé une quantité de

rayons plus forte que presque tous les auteurs, qui se sont occupés avant nous de la question, nous n'avons que rarement pu obtenir de stérilisation véritable. Aussi prétendre, comme l'ont fait des gynécologues, guérir certaines affections chez la femme en stérilisant les ovaires par la méthode radiothérapique est une affirmation au moins hasardeuse.

Et tout d'abord, ces conclusions tirées de l'étude de la radiosensibilité des ovaires de petits mammifères sont-elles applicables à des animaux plus volumineux, est-il possible d'atteindre au même degrés des organes situés conséquemment à une plus grande distance du foyer de l'anticathode, et protégés par une épaisseur considérable de tissus interposés ?

1^o Irradiation des ovaires chez la chienne. —

Le premier, ROULIER (1906), s'est élevé contre cette prétention et nous avons déjà signalé ses observations de chiennes irradiées. Chez ces animaux, la roentgénisation intensive de la région abdominale entraînait la mort, mais les ovaires n'avaient subi aucune modification ni macroscopique, ni microscopique du fait du traitement.

Ces expériences sur de gros animaux n'ont été reprises que plusieurs années après par REIFFERSCHIED (1910) et avec des résultats absolument contraires : aux mains de ce gynécologue, des irradiations relativement faible ($6\frac{1}{2}$ unités α) chez des singes et des chiennes, entraînent après quelques jours la disparition presque complète des follicules. Dans l'observation de

ces animaux, dont ne sont indiqués ni le poids, ni la taille, il n'est pas fait mention de troubles généraux quelconques, consécutifs aux irradiations et, chose curieuse, dans plusieurs cas de roentgénisations unilatérales, l'ovaire protégé présentait des lésions équivalentes à celles de l'ovaire irradié.

En présence de résultats si contradictoires, nous avons cru devoir faire nous-mêmes quelques recherches sur des chiennes. Mais ici, en outre du grand éloignement de l'ovaire et de l'épaisseur plus grande des tissus qui le recouvrent, un autre facteur vient encore rendre l'opération plus compliquée : c'est la fixité médiocre de ces organes. Ils sont chez la chienne appendus à un méso très long et très mobile, si bien que pour être certain de les tenir dans le champ des rayons, il est indispensable d'irradier une assez large surface de l'abdomen, ce qui ne va pas, comme nous le verrons, sans de graves conséquences pour l'intégrité des organes voisins.

Nos irradiations ont été pratiquées par la voie abdominale ; les animaux étaient attachés, couchés sur le dos, après avoir reçu une injection sous-cutanée de 3 centigrammes de morphine, dans le but de les anesthésier relativement pendant l'irradiation. Pour diminuer l'éloignement des ovaires (situés très haut chez la chienne, au niveau des dernières côtes), la région abdominale à leur niveau était déprimée, en interposant devant elle une boîte en bois, serrée par une sangle ; les régions environnantes étaient protégées par des lames de plomb.

OBSERVATION I

Petite chienne de 6 kilogrammes environ.

Déjà irradiée pour des expériences d'un autre ordre, mais la région des ovaires étant protégée.

Première irradiation bilatérale des ovaires par l'abdomen le 13 novembre 1911. Filtre : 3 mm. 10. Distance peau-anticathode : 285 millimètres. Durée : deux heures. Dose incidente : 14 H.

A la suite de cette séance, l'animal reste deux jours sans manger et maigrit considérablement.

Nouvelle irradiation, le 6 mars 1912. Filtre 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 190 millimètres. Durée : une heure. Dose incidente : 20 H.

Les jours suivants, l'animal ne mange plus, a de la diarrhée sanguinolente, se cachectise très rapidement.

Mort spontanée de la chienne, le 3 avril.

A l'examen histologique de la muqueuse stomacale on trouve de l'atrophie des glandes gastriques.

Examen microscopique des ovaires. Survie : quatre mois et demi après la première irradiation ; un mois après la seconde.

Série sur 6 lames : 350 coupes environ.

La plupart des follicules sont en atresie et on retrouve, au point de vue des lésions, les mêmes formes de dégénérescence décrites dans l'ovaire des lapines. Cependant, quelques follicules primaires et même à épithélium paucistratifié paraissent sains.

On est surtout frappé par le fait que beaucoup de follicules atrésiques sont encore très reconnaissables et en cours de dégénérescence, malgré la longue survie après irradiation ; ceci est en contradiction avec la grande rapidité, avec laquelle nous savons que se liquident les follicules dans les ovaires irradiés. On peut se demander si ce ne sont pas là des follicules conservés, ayant dégénéré spontanément au

cours des derniers jours, en conséquence du grave état général de l'animal.

D'ailleurs on rencontre deux corps jaunes sains et ne paraissant pas remonter à beaucoup plus d'un mois. Plusieurs autres plus anciens.

OBSERVATION II

Chienne bien portante de 13 kg. 750.

Irradiation bilatérale des ovaires, le 18 mars 1912. Filtre : 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 180 millimètres. Durée : une heure. Dose incidente : 20 H.

A la suite de cette séance, l'animal perd tout d'abord l'appétit, vomit et a de la diarrhée sanglante pendant plusieurs jours ; puis amaigrissement progressif.

Sacrifice de l'animal, le 9 juillet 1912. Poids : 11 kg. 800. Il est excessivement maigre et dans un état de cachexie extrême.

A l'autopsie, on trouve un ulcère sur l'intestin grêle, de 10 millimètres de diamètre environ et en voie de cicatrisation.

A l'examen histologique de la muqueuse intestinale : atrophie des glandes de Lieberkühn.

Examen microscopique des ovaires. Survie : plus de trois mois et demi. Série sur 2 lames : 140 coupes environ.

Il existe de nombreux débris d'anciens follicules (fragments de pellucide hyaline dans une cavité à paroi conjonctive), leur atrésie pouvant relever de l'irradiation.

Mais à côté, on trouve d'assez nombreux follicules sains et en évolution ; cependant aucun n'est achevé, mais plusieurs à épithélium pluristratifié. Les follicules primaires sains sont encore très nombreux.

OBSERVATION III

Chienne bien portante de 8 kg. 750.

Irradiation bilatérale des ovaires le 19 mars 1912.

Filtre : 4 millimètres. Distance peau-anticathode : 183 millimètres. Durée : une heure cinq minutes. Dose : incidente : 20 H.

Dans les jours qui ont suivi l'irradiation, absence complète d'appétit, diarrhée sanglante, amaigrissement. Puis ultérieurement cachexie rapide.

Mort spontanée de l'animal, le 8 juin. Poids : 6 kg. 850.

A l'autopsie : Péritonite par perforation due à une plaque de sphacèle sur l'intestin grêle.

A l'examen histologique des muqueuses digestives, on trouve une atrophie sensible des glandes du fond de l'estomac, et de Lieberkühn de l'intestin.

Examen microscopique des ovaires. Survie : plus de deux mois et demi. Série sur 4 lames : 150 coupes environ.

Nombreux vestiges de follicules atrésiques pouvant remonter à l'irradiation. Mais aussi très nombreux follicules en évolution de toutes dimensions; cependant pas de follicule achevé dans les préparations.

Il ressort de ces expériences que, l'action des rayons X est singulièrement limitée sur l'ovaire des mammifères de grande taille. La diminution de leur pouvoir cytodestructeur tient à l'éloignement de cet organe, à sa protection par les épaisses couches de tissus qui le recouvrent, et qui absorbent les rayons. Si l'on veut accroître l'intensité de l'irradiation, pour en augmenter les effets ovariens, les lésions fatales de la peau et des organes voisines (et particulièrement du tube digestif) exposent l'animal à des complications (atrophies glandulaires, ulcérations, perforations intestinales) et lui font courir les plus graves dangers. REGAUD, NOGIER et nous même (1912), avons montré par une série d'expériences sur des chiens, que les

rayons X surtout filtrés, exercent sur les muqueuses de l'estomac et de l'intestin une action cytocaustique puissante et élective, d'où la nécessité d'être excessivement prudent dans des irradiations de la région abdominale, et de les localiser très minutieusement.

2° Irradiation des ovaires chez la femme. — Peut-être l'ovaire de la femme présente-t-il des caractères particuliers de sensibilité aux rayons X ?

Se posant à ce sujet la même question (les ovaires de la femme ne sont-ils pas trop profonds pour être atteints que la roentgénisation ?) ROULIER a imaginé une expérience intéressante : plaçant une pastille de platino-cyanure de potassium au niveau de l'ovaire dans un cadavre de femme, il n'arrive pas à produire par les rayons X de changement de teinte.

Cependant il existe déjà dans la littérature un grand nombre d'examens microscopiques d'ovaires irradiés chez des femmes. Ce sont ordinairement des malades (ostéomalacie, fibromes, métrorrhagies, etc.) qui d'abord traitées par les rayons X, ont dû néanmoins subir l'ablation des ovaires ; à des degrés très différents on a signalé dans ceux-ci des lésions destructives.

La première observation en date est celle de Véra ROSEN (1907). Sur une ostéomalacique de trente-deux ans, multipare, furent pratiquées avant l'opération chirurgicale, des irradiations d'un seul ovaire à raison de dix séances chacune durant dix minutes ; rayon n° 6 ; distance peau-anticathode : 25 centimètres. Intensité incidente ? Quarante-cinq jours après la première irradiation, une castration double fut pratiquée. Par com-

paraïson avec l'ovaire sain, on ne trouvait aucune modification dans la structure microscopique de l'ovaire traité ; par places cependant il y aurait eu des transformations kystiques au début ; en quelques points une diminution du nombre des follicules primordiaux, diminution retrouvée sur un côté de l'ovaire sain. L'auteur néanmoins termine en repoussant les conclusions de ROULIER.

L'observation de FABER (1910) est celle d'une femme de quarante-trois ans, irradiée pendant un quart d'heure à une distance de 35 centimètres ; intensité incidente ?, opérée au sixième jour. Dans l'ovaire on ne trouve aucun follicule de de Graaf mûr et peu de follicules primordiaux, quelques-uns en involution, d'autres sains ; quelques petites hémorragies capillaires dans le stroma cortical.

REIFFERSCHIED (1910) fournit six nouveaux cas de femmes de trente-cinq à cinquante ans, ayant reçu des doses variant entre cinq et douze unités KIENBÖCK (soit 6 H au plus). Ici les lésions signalées seraient profondes malgré la faiblesse des irradiations : tous les follicules primordiaux sont en dégénérescence, leur épithélium en partie mal colorable, en partie détruit ; l'ovule est ratatiné et a subi la transformation hyaline ; dans les gros follicules il y a pycnose des noyaux etc... Mais ces indications histologiques nous laissent un peu sceptiques. Nous pouvons nous étonner, que dans un cas de survie de trente-neuf jours, les altérations ne soient pas plus avancées que dans un autre au quatrième jour, et aussi que des follicules mûrs y soient encore reconnaissables, faits en contradiction absolue avec

tout ce que nous savons de l'atrésie roentgénienne.

De même SIMON (1911) élève du précédent, dans un ovaire de femme de 42 ans ayant subi pour dysménorrhée une dose de 30 unités Kienboeck, trouve des lésions dans toutes les follicules.

Nous signalons, d'après des analyses seulement et sans avoir pu nous reporter aux articles originaux deux autres cas. Dans celui de M. FRAENKEL (1910) après roentgénisation unilatérale, tandis que l'ovaire sain contenait de nombreux follicules de de Graaf et primordiaux, l'irradié était dégénéré, cicatriciel, sans aucun follicule. Au contraire, GAUSS (1910) dans des ovaires faiblement irradiés ne peut mettre d'altération en évidence.

Enfin MEYER (1912) dans 5 cas d'ovaires de femmes irradiées retrouve toujours, à côté des follicules dégénérés, un petit nombre de follicules sains, et même dans l'une des pièces il existait un corps jaune frais. Dans une sixième observation, malgré une forte irradiation chez une femme de 44 ans, la persistance de nombreux follicules dans l'ovaire est signalée. D'ailleurs fait remarquer très justement l'auteur, il n'est pas besoin de l'action des rayons X pour que chez des femmes de 40 ans, porteurs de fibromes, on ne trouve plus qu'un petit nombre de follicules dans leurs ovaires plus ou moins sclérosés.

Nous avons nous-mêmes eu l'occasion d'étudier histologiquement un ovaire de femme irradiée, à doses faibles il est vrai, dont l'observation nous a été communiquée par MM. JAMIN et BARJON auxquels nous renouvelons ici nos remerciements.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de quarante ans, atteinte d'une dysménorrhée, consécutive à la présence de brides laissées par une péritonite ancienne. Les règles régulières étaient extrêmement douloureuses, mais la malade redoutait toute opération. Cependant les crises devenant intolérables, elle accepte une tentative de traitement par les rayons X. En septembre et octobre 1910, deux séances d'irradiation furent pratiquées sur chaque ovaire à trois semaines d'intervalle.

Filtre : 1 millimètre. Distance peau-anticathode : 15 à 16 centimètres. Etincelle équivalente : 10 à 12 centimètres. La dose totale fut de 8 H, par ovaire ; on ne put poursuivre le traitement à cause du départ momentané de la malade.

Consécutivement à ce traitement, aucune modification, ni arrêt des règles, ni diminution des douleurs au moment de celles-ci. Aussi la malade se résigne, un an et demi plus tard, à une intervention sanglante.

En mai 1912, est pratiquée une hystérectomie abdominale totale ; l'ovaire droit est laissé en place, l'ovaire gauche est enlevé.

L'examen macroscopique montre un ovaire absolument normal, contenant un corps jaune frais.

L'examen microscopique d'une série de 150 coupes sur 11 lames laisse voir d'assez nombreux follicules sains, surtout primordiaux, et quelques-uns en évolution. Un beau corps jaune normal à sa période d'état.

Il semble donc se confirmer ce que, à première vue, Il était facile de prévoir, c'est que les ovaires sont d'autant moins vulnérables aux rayons X, que l'on s'adresse à un animal de plus grande taille. Les rai-

sons, nous les avons déjà plusieurs fois énumérées ; ce sont surtout la situation profonde de l'organe sous des tissus interposés, et son éloignement du foyer de l'anticathode. Aussi croyons-nous que les modifications qu'il est possible de provoquer impunément dans l'ovaire de la femme au moyen des rayons X sont minimales. Ceux-ci peuvent déterminer l'atrésie des follicules les plus sensibles, c'est-à-dire des vésicules de Graaf achevées ; mais la stérilisation au sens anatomique du mot, la destruction des éléments générateurs et sécréteurs de l'ovaire, déjà exceptionnelle chez de petits animaux comme le lapin, doit être, dans les meilleures conditions de technique actuelle, considérée comme impossible chez la femme. Les lésions histologiques décrites par quelques auteurs dans les observations ci-dessus, peuvent être imputées, soit à une défectueuse technique de fixation des pièces, soit à des atrésies folliculaires non roentgésiennes. Les ovaires prélevés sur des malades, surtout dans des services gynécologiques, sont fatalement de très mauvais sujets d'études, à cause de l'état pathologique du système génital lui-même, ou secondairement par contre-coup de l'état général du sujet, d'ailleurs ordinairement âgé.

Et cependant, si nous nous en rapportons aux nombreuses publications des radiologues, les bons effets thérapeutiques, résultant de l'emploi des rayons X dans les traitements des fibro-myomes de l'utérus, s'expliqueraient en grande partie par l'action des rayons sur les ovaires.

Déjà avant que HALBERSTÆDTER et BERGONIÉ-

et TRIBONDEAU aient signalé les lésions provoquées par les rayons X dans l'ovaire, quelques gynécologues prévoyaient cette action, de par certains résultats obtenus au cours d'essais thérapeutiques.

Le premier FOVEAU DE COURMELLES signala dès 1904, l'amélioration de femmes atteintes de fibromes utérins traités par les rayons X ; il observe la régression de la tumeur, la diminution des hémorragies, et cela d'autant plus rapidement que la malade est plus âgée ; il constate souvent l'arrêt temporaire des menstrues. La même année 1904, en Allemagne, DEUTSCH obtient des résultats semblables. Puis les observations cliniques confirmatives se multiplient, principalement celles de GÖRL, IMBERT, LAQUERRIÈRE, ASCARELLI, KRAUSE, M. FRAENKEL, FÖRSTERLING, ALBERS-SCHÖENBERG, BORDIER, FABER, KRÖNIG, etc. De la lecture de toutes ces publications portant parfois sur un très grand nombre de cas (GAUSS et LEMBCKE (1912) apportent plus de 200 observations), il ressort qu'il est possible d'obtenir au moyen des rayons X : 1° l'arrêt des menstruations ; 2° la régression des fibromes utérins.

Comment expliquer ces deux résultats, et sont-ils en rapport avec les modifications anatomiques minimales, que peuvent provoquer dans les ovaires de la femme les rayons X aux doses employées par les radiothérapeutes ?

a) *L'arrêt des menstruations.* — Nous ne voulons pas discuter ici des causes qui, chez la femme, déterminent la menstruation ; nous n'avons d'ailleurs pas besoin d'une physiologie extrêmement précise, pour nous

expliquer le mécanisme par lequel, les rayons X peuvent temporairement empêcher l'apparition du phénomène. Que l'on admette, en effet, avec certains auteurs, que la menstruation est un symptôme contemporain de la rupture d'une vésicule de de Graaf mûr; que l'on admette, au contraire, avec d'autres, qu'elle est conditionnée par la sécrétion interne d'un corps jaune à sa période d'état, dans les deux cas on s'explique que, la destruction dans l'ovaire des follicules achevés aura comme conséquence la suppression de la menstruation, qu'aurait provoquée la rupture ultérieure d'un de ces follicules, ou l'évolution de son corps jaune.

On comprend ainsi que les rayons X, entraînant l'atrésie des plus âgés des follicules, puissent empêcher la, ou les menstruations suivantes, et aussi que (les follicules en activité étant relativement rares chez la femme âgée) la ménopause puisse être avancée par ce mode artificiel.

b) *Régression des fibromes.* — Pour ce qui est de savoir si les irradiations déterminent ou non l'amélioration des fibromes, c'est une question sur laquelle nous n'avons pas à nous prononcer, faute de documents, et parce qu'elle ne rentre pas dans notre sujet. Mais nous voulons dire simplement que la réduction de la tumeur, signalée par les radiologues, peut s'expliquer par diminution de la congestion locale, du fait de la suppression des règles, mais surtout par modification directe des éléments du myome sous l'influence des rayons. Quant à une atrophie du tractus génital, consécutive à l'atrophie roentgénienne des ovaires (com-

paraison avec ce qui se produirait après la castration), la faible action des irradiations sur l'ovaire de la femme nous permet de n'y pas croire. C'est d'ailleurs ce que pense ALBERS-SCHÖENBERG, entre autres, qui signale que l'amélioration des fibromes peut s'observer, avant que l'influence des rayons ait encore pu se faire sentir sur les ovaires, les règles étant conservées, et qui montre combien la nature histologique du fibrome joue un grand rôle dans l'efficacité du traitement.

En conclusion, nous pensons que si le fibrome utérin ressortit au traitement roentgénien, il faut s'appliquer à irradier beaucoup plus la tumeur elle-même que les ovaires.

3° Action des rayons X sur la grossesse. —

C'est là une question dont nous n'avons encore qu'incidemment parlé, parce qu'elle n'a donné lieu à aucune recherche personnelle de notre part, aussi n'en dirons-nous que quelques mots :

Nous avons signalé les travaux de BURKHARD, LENGFELLNER, FELLNER et NEUMANN, HIPPEL et PAGENSTECHER, OKINSZKY, auxquels il faut ajouter ceux de SÉBILEAU, FÖRSTERLING, TRILLMICH, etc., qui obtiennent par irradiations de femelles, à des époques variables de la grossesse, des troubles ou arrêts de celle-ci; plusieurs pensent à une influence secondaire à l'atrophie des ovaires.

Il existe plusieurs observations de femmes enceintes ayant subi des irradiations abdominales sans aucun

trouble consécutif (OUDIN et BARTHÉLÉMY, LAQUÉRIÈRE et LABELLE, *in* Thèse ROULIER).

M. FRAENKEL (1907), a publié un cas très contestable d'avortement, provoqué au quatrième mois par vingt-cinq irradiations d'une durée de cinq à dix minutes chez une femme tuberculeuse.

Cette méthode d'avortement provoqué paraît, de toutes façons, présenter plus de dangers que d'avantages.

Pour les mêmes raisons énumérées plus haut, nous dirons : si l'interruption de la grossesse est possible à ses tous premiers temps, c'est vraisemblablement, par action directe des rayons sur le développement des produits de conception et sur l'utérus.

Conclusions : L'utilisation de l'irradiation des ovaires comme méthode de thérapeutique humaine, nous apparaît donc singulièrement réduite : une seule indication semble être l'obtention d'un arrêt fonctionnel de l'ovaire, non pas définitif (ce qui nous paraît actuellement impossible à réaliser), mais temporaire par destruction des plus évoluées des vésicules de de Graaf. Il ne nous appartient pas d'en discuter les indications cliniques. Mais toujours est-il que pour faire durer cette ménopause artificielle, il est nécessaire de renouveler, à intervalles réguliers, l'action destructive des rayons sur les follicules sans cesse en voie de croissance chez des individus jeunes.

Et encore dans ces cas il importe de se souvenir que si l'irradiation est sans danger lorsque la protection des organes abdominaux est assurée, elle

peut avoir les conséquences les plus graves si le tube digestif par exemple, reçoit une certaine quantité des rayons de plus en plus durs, que les techniques récentes utilisent.

CONCLUSIONS

I. — L'action des rayons X apporte dans la constitution de l'ovaire des mammifères des modifications considérables, en provoquant soit la destruction, soit la réduction temporaire suivie de régénération relative, des différents éléments constitutifs de cet organe.

L'étude de la marche de ces phénomènes permet de tirer certaines déductions histologiques et physiologiques intéressantes.

II. — Les expériences de roentgenthérapie ovarienne, pour comporter le maximum d'intérêt physiologique, doivent :

a) Utiliser des radiations transcutanées et non pas faites sur les ovaires mis à nu ;

b) Ménager la peau suffisamment pour ne point y produire de lésions ulcéreuses ;

c) Eviter l'action nuisible des rayons sur les viscères voisins de l'ovaire (tube digestif notamment), parce que cette action est susceptible de troubler gravement la santé générale.

La situation profonde des ovaires et la nécessité de faire pourtant agir sur ces organes des doses efficaces

de rayonnement assez considérables, rendent particulièrement difficile la technique de la roëntgenthérapie ovarienne.

Il résulte de nos expériences que, *dans le cas de la lapine*, les meilleures conditions d'irradiation sont réalisées par l'application des préceptes suivantes :

1° Filtration des rayons à travers une plaque d'aluminium de 4 millimètres d'épaisseur ;

2° Dose incidente (sur la peau) mesurée par le virage correctement apprécié d'une pastille de platinocyanure de baryum à la teinte IV de l'échelle chromoradiométrique de Bordier, soit vingt à vingt-deux unités H ;

3° Utilisation de la voie d'accès lombaire ;

4° Administration de la dose de rayonnement en une seule séance ; ou bien, s'il est nécessaire, répéter l'irradiation après quelques *mois* d'intervalle.

III. — Les modifications histologiques de l'ovaire, chez la lapine, après une irradiation faite dans les conditions indiquées ci-dessus, évoluent en cinq périodes :

1° Période de disparition des follicules lésés ; elle dure une quinzaine de jours environ ; tous les follicules en évolution et la presque totalité des follicules primaires disparaissent ;

2° Période de régression de la glande interstitielle ; elle se manifeste dans le courant du deuxième mois après l'irradiation et se poursuit jusqu'au quatrième environ ;

3° Période de reconstitution partielle de cette même glande ;

4° Période d'évolution des follicules éventuellement épargnés, à partir du sixième mois environ ;

5° Période de stérilisation définitive ; elle commence naturellement dès la fin de la première période, dans les cas exceptionnels où tous les follicules ont été détruits par l'irradiation ; en général elle débute plus ou moins longtemps après la quatrième période, suivant le nombre des follicules épargnés, habituellement très restreint.

En tout cas, aucun nouveau follicule n'est reformé dans l'ovaire pour remplacer ceux qu'a détruits l'irradiation.

IV. — Les éléments épithéliaux — ovocytes et cellules folliculeuses — sont très sensibles à l'irradiation, conformément aux résultats de nos prédécesseurs. Ils sont inégalement sensibles, selon le stade de l'évolution que l'on considère.

La vulnérabilité des cellules folliculeuses augmente, d'une manière générale, de l'état de follicule primaire à l'état de follicule achevé, stade auquel ces cellules ont le maximum de radiosensibilité.

Au contraire, l'ovocyte des follicules en évolution bien qu'il soit toujours très radiosensible, présente des alternatives de vulnérabilité et de résistance relative. Après une irradiation forte, aucun ovocyte de follicule ayant commencé à évoluer ne survit, tandis que quelques ovocytes de follicules primaires sont épargnés.

V. — La radiosensibilité des cellules de diverses

espèces, qu'on rencontre dans l'ovaire, n'est sous la dépendance, ni de leur origine, ni de leur âge, ni de leur position dans la lignée dont elles font partie, ni du nombre des générations cellulaires qui leur succéderont.

Les cellules folliculeuses sont relativement peu sensibles au stade de follicule primaire, extrêmement sensibles au stade de follicule mûr; elles deviennent complètement insensibles lorsqu'elles ont achevé de se transformer en cellules du corps jaune.

Les cellules conjonctives indifférenciées de la zone corticale, et les cellules interstitielles achevées, sont insensibles. Les cellules de la thèque interne sont au contraire très radiosensibles.

La loi de radiosensibilité des cellules, formulée par BERGONIÉ et TRIBONDEAU ne trouve donc pas son application dans l'ovaire.

VI. — Les processus histologiques qui se déroulent au cours de la dégénérescence des follicules, après l'action des rayons X, sont généralement semblables à ceux qui ont été antérieurement décrits à propos de l'atrésie physiologique et de l'atrésie consécutive aux maladies générales, intoxications, etc.

A chaque stade d'évolution des follicules correspondent des phénomènes dégénératifs particuliers et caractéristiques, intéressant l'ovocyte et les cellules folliculaires.

L'autolyse a une importance prédominante, tant pour les ovocytes que pour les cellules folliculeuses, quel que soit le stade de l'évolution du follicule auquel

la dégénérescence commence. L'invasion leucocytaire est presque toujours très faible et souvent nulle. Dans les follicules à épithélium pluristratifié non encore ou peu cavitaires, les cellules folliculeuses, beaucoup moins radiosensibles que l'ovocyte, envahissent ce dernier, et leurs noyaux montrent le phénomène de la caryoanabiose. A partir du stade à épithélium multi-stratifié, jusqu'au stade d'achèvement, l'ovocyte ne disparaît qu'après avoir, en général, manifesté des symptômes de division.

VII. — Lorsque l'irradiation a laissé subsister des follicules primaires, ceux-ci restent sans évoluer pendant plusieurs mois.

Lorsqu'ils font leur évolution, ils montrent souvent des malformations qui intéressent surtout l'épithélium folliculaire, apparemment du moins. Beaucoup de ces follicules malformés ne sont pas susceptibles de déhiscence, ou (s'il y a déhiscence) leur ovule n'est pas fécondé ou bien donne un produit abortif.

Par contre, des follicules d'ovaires irradiés peuvent fournir des ovules qui sont fécondés et produisent des petits lapins normaux.

VIII. — Ces follicules malformés peuvent être le point de départ de la formation ultérieure de corps jaunes rudimentaires ou malformés.

IX. — Les rayons X ne provoquent pas directement la destruction de la glande interstitielle; celle-ci continue son évolution normale. Mais en supprimant

les follicules et en faisant cesser, par conséquent, l'atrésie physiologique, l'irradiation tarit la source principale de cette glande temporaire et entraîne consécutivement son atrophie par absence de remplacement des cellules vieilles.

La glande interstitielle peut se reconstituer partiellement aux dépens des cellules conjonctives du stroma cortical de l'ovaire, qui se différencient individuellement en cellules interstitielles.

Nos expériences contribuent à démontrer que la glande interstitielle est bien une formation temporaire, dont les éléments sénescents se détruisent constamment et sont au fur et à mesure remplacés par des éléments jeunes. La durée approximative des cellules interstitielles peut être évaluée à trois ou quatre mois environ.

L'origine conjonctive des cellules interstitielles est double : ces éléments prennent principalement naissance par transformation des cellules conjonctives de la thèque interne de certains follicules en évolution spontanément atrésiques, mais elles proviennent aussi, pour une part, de la différenciation individuelle et directe des cellules conjonctives du stroma cortical.

X. — La disparition des follicules après l'irradiation met en évidence, dans la zone corticale, des formations épithéliales jusqu'à présent inaperçues dans l'ovaire de la lapine adulte, mais que nous avons retrouvées à l'état normal. Ce sont des nodules formés de quelques cellules, des cordons pleins, et surtout

des vésicules cavitaires, sphériques, de tailles diverses.

Ces vésicules ne diffèrent des véritables follicules que par l'absence d'ovule, démontrée par les coupes en séries : d'où le nom de « follicules sans ovule » (REGAUD et LACASSAGNE).

La considération de certains faits se rapportant à l'histogénèse de l'ovaire nous fait admettre, que les follicules sans ovule résultent de la fragmentation des mêmes cordons cellulaires, qui ont donné naissance aux follicules ordinaires.

XI. — Beaucoup de lapines dont nous avons traité les ovaires par les rayons X sont entrées quand même en rut. Les ovaires de toutes ces lapines entrées en rut contenaient un ou plusieurs gros follicules cavitaires, ou bien un ou plusieurs kystes tenant la place de follicules dont les éléments cellulaires avaient disparu.

Il suffit d'un seul gros follicule ou d'un seul kyste dans un ovaire, pour que l'animal puisse entrer en rut; mais ce minimum est par contre indispensable.

Ces faits confirment la non-intervention des corps jaunes, de la glande interstitielle, et même de l'épithélium folliculaire dans le mécanisme du rut. Ils confirment de façon éclatante la vieille théorie de POUCHET-PFLÜGER, d'après laquelle le rut est provoqué par une excitation nerveuse produite par l'action mécanique des follicules ovariens, dès qu'ils ont acquis une certaine taille.

XII. — La stérilisation définitive des ovaires par les rayons X est un résultat difficile à obtenir chez des mammifères de petite taille, comme la lapine, où les conditions d'expérience offrent cependant le maximum de facilité. Chez des animaux plus grands, comme la chienne, à cause de la situation trop profonde de l'organe, il devient impossible de détruire la plus grande partie des follicules : à moins d'employer des doses tellement fortes de rayons X, qu'elles sont incompatibles avec l'intégrité des autres organes traversés par les rayons (peau, tube digestif) et même avec la vie de l'animal.

Chez la femme, où l'ovaire est encore plus profondément situé, la stérilisation des ovaires par ce procédé doit être, en l'état actuel de la technique radiologique, considérée comme impossible.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. RENAUT

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 avril 1913.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION,
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
L. JOSSERAND.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Aimé (P.)*, Recherches sur les cellules interstitielles de l'ovaire chez quelques mammifères (thèse de Nancy, 1906-1907).
- Albers-Schæenberg*, Die Röntgentherapie in der Gynäkologie (Centralblatt für Gynäkologie, 1909, n° 5, p. 175).
- Amann (J.-A.)*, Ueber Bildung von Ureiern und primärfollikelähnlichen Gebilden in senilen Ovarium, 1899 (Festschr. für Kupffer, Iéna, p. 717).
- Ancel (P.)*, *Bouin (P.)* et *Villemin (F.)*, Sur la physiologie du corps jaune de l'ovaire, recherches faites à l'aide des rayons X (C. R. Société de Biologie, 17 novembre 1906, p. 417).
- Glande interstitielle de l'ovaire et rayons X (C. R. Société de Biologie, 2 mars 1907, p. 337).
- Ancel* et *Bouin*, Rayons X et glandes génitales (Presse médicale, 10 avril 1907, p. 228).
- Rut et corps jaune chez la chienne (C. R. Société de Biologie, 31 octobre 1908, p. 365).
- Ancel*, A propos d'objections faites à la théorie de Fraenkel (Lyon médical, 1909, t. CXII, p. 85).
- Ancel* et *Bouin*, Sur la fonction du corps jaune (C. R. Société de Biologie, 1909, vol. I, p. 454, 505, 605, 689; vol. II, p. 466).
- Antin (E. d')*, Etude sur l'épithélium ovarien (thèse de Paris, 1882).
- Bergonié (J.)*, *Tribondeau (L.)* et *Récamier (D.)*, Action des rayons X sur l'ovaire de la lapine (C. R. Société de Biologie, 7 février 1905, p. 284).
- Bergonié* et *Tribondeau*, Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle (C. R. Académie des Sciences, 10 décembre 1906, p. 983).
- Processus involutif des follicules ovariens après röntgénisation de la glande génitale femelle (C. R. Société de Biologie, 8 janvier 1907, p. 105).

- Bergonié et Tribondeau*, Altération de la glande interstitielle après röntgénisation de l'ovaire (C. R. Société de Biologie, 5 février 1907, p. 274).
- Note relative à l'influence des rayons X sur la fécondité des lapines (C. R. Société de Biologie, 10 mars 1908, p. 478).
- Bonnel*, Beiträge zur Embryologie der Wiederkaüer (Arch. f. Anat. und Entwickel, 1884, p. 170).
- Bouin (P.)*, Atrésie des follicules de de Graaf et formation de faux corps jaunes (Bibliogr. Anatom., 1899, p. 296-300).
- Bouin (P.) et Ancel (P.)*, Sur le follicule de de Graaf mûr et la formation du corps jaune chez la chienne (C. R. Société de Biologie, 1908, p. 314).
- Sur les homologues et la signification des glandes à sécrétion interne de l'ovaire (C. R. Société de Biologie, novembre 1909, p. 464 et 497).
- Bühler (A.)*, Beiträge zur Kenntnis der Eibildung beim Kaninchen und der Markstränge beim Fuchs und Menschen (Zeitschr. für Wiss. Zool., 1894, t. LVIII, p. 314-339).
- Bürckhard (G.)*, Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf den tierischen Organismus, insbesondere auf die Gravidität (Samml. Klin.-Vorträge Gynäkologie, 1905, p. 469-480).
- Cesa-Bianchi (D.)*, Osservazioni sulla struttura e sulla funzione della cosiddetta ghiandola interstiziale dell' ovaia (Archivio di Fisiologia, 1907, p. 523-560).
- Ebner (Von)*, A. Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1902, Bd III, p. 558.
- Faber (A.)*, Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Sexualorgane von Tier und Mensch (Fortsch. a. d. Gebiete d. Röntgenst., t. XVI, p. 365 et 435).
- Falcone (C.)*, Sui fenomeni di neoformazione ovarica e folliculare nell' ovaia adulta (Monit. Zool. Ital., 1899, t. X, p. 23).
- Fellner (O.) et Neumann (F.)*, Über Röntgenstrahlung der Ovarien in der Schwangerschaft (Centralb. f. Gynäkol., 1906, p. 630).
- Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Eierstöcke trächtiger Kaninchen und auf die Trächtigkeit (Zeitschr. für Heilkund., 1907, t. XXVIII, p. 162-202).
- Flemming (W.)*, Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugthiereiern beim Untergang Graafs'cher Follikel (Arch. für Anat. und Entwick., p. 221-244, 1885).
- Foveau de Courmelles*, Action atrophique glandulaire des rayons X (C. R. Académie des Sciences, 27 février 1905, p. 606).

- Foveau de Courmelles*, Stérilisation ovarique chez la femme par rayons X (C. R. Académie des Sciences, 18 décembre 1907, p. 954).
- Fränkel (L.)*, Die Funktion des Corpus luteum (Arch. f. Gynäk., 1903, t. LXVIII, p. 430).
- Vergleichend. histologische Untersuchungen über das Vorkommen drüsiger Formationen im interstitiellen Eierstockgewebe (Arch. f. Gynäk., 1905, t. LXXV).
 - Neue Experimente zur Funktion der Corpus luteum (Arch. f. Gynäkol., 1910, t. XCI, p. 692).
- Fränkel (M.)*, Ein Abort durch Röntgenstrahlen (Central. für Gynäk., 1907, n° 31).
- Die Röntgenstrahlen in der Gynäkologie mit einem Ausblick auf ihren künftigen Wert für soziale und sexuelle Fragen, 1911, Berlin.
 - Röntgenstrahlenversuche an Tierischen Ovarien zum Nachweis der Vererbungserworbener Eigenschaften (Arch. für Mikosk. Anatomie, 1912, t. LXXX, p. 61-77).
- Gallo (L.)*, Influenza dei raggi X sulle ovaie, ricerche sperimentali (Giornale di elettricità medica, 1911, t. XII).
- Ganfini (C.)*, Sul probabile significato fisiologico dell' atresia follicolare nell' ovaio di alcuni mammiferi (Arch. anat. e embriol., 1907, t. VI, p. 346-357).
- Gauss (C.) et Lembcke (H.)*, Röntgentiefentherapie, 1912, Berlin.
- Görl*, Die Sterilisierung der Frau durch Röntgenstrahlen (Münch. med. Woch., 1910, p. 1788).
- Guieysse-Pellissier (A.)*, Etude des cellules géantes expérimentales, la caryoanabiose (C. R. Association des Anatomistes, 1898, p. 44).
- Halberstädter (L.)*, Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Ovarien (Berlin. klin. Woch., 16 janvier 1905, p. 64).
- Henneguy (F.)*, Sur la fragmentation pathénogénésique des ovules des mammifères pendant l'atrésie des follicules de Graaf (C. R. Académie des Sciences, 15 mai 1893, p. 1157).
- Recherches sur l'atrésie du follicule de Graaf chez les mammifères et quelques autres vertébrés (Journ. de l'Anat. et de la Physiol., 1894, t. XXX, p. 1-39).
- Hippel (V.) et Pagenstecher (H.)*, Über den Einfluss des Cholins und der Röntgenstrahlen an den Ablauf der Gravidität (Münch. med. Woch., 1907, p. 452 et 1385).
- Janosik (J.)*, Zur Histologie des Ovariums (Sitz. d. Kais. Akad. der Wissensch. Wien, t. XCVI, 1887).

- Krause et Ziegler*, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe (Fortsch. auf dem Gebiete der Röntgenst., 1906, t. X, p. 126-182).
- Krönig et Gauss*, Wie weit wird durch die Röntgenbestrahlung unsere operative Therapie bei Uterus-blutungen und Myomen beeinflusst? (Münch. med. Woch., 1910, p. 1529).
- Lane-Clayton (J.)*, On the origin and Life History of the Interstitial Cells of the Ovary in the Rabbit (Proceedings of the roy. Society of London, 1906, vol. LXXVII, p. 32-57).
- Lengfellner (K.)*, Über Versuche von Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Ovarien und den schwangeren Uterus von Merschweichen (Münch. med. Woch., 1906, vol. LIII, p. 2147).
- Limon (M.)*, Etude histologique et histogénique de la glande interstitielle de l'ovaire (thèse de Nancy, 1901-1902).
- Sur l'évolution de la membrane propre des ovisacs au cours de leur atrésie (Bibliogr. anatom., 1904, p. 231-236).
- Lothrop Harriet*, Ueber Regenerationsvorgänge im Eierstocke (Inaug. Dissert. Zürich, 1890).
- Matschinsky*, De l'atrophie des ovules dans les ovaires des mammifères (Annales de l'Institut Pasteur, 1900, t. XIV, p. 113-131).
- Meyer (R.)*, Beitrag zur Kenntniss der Röntgenstrahlenwirkung auf die anatomische Struktur des menschlichen Uterus und der Ovarien (Centrabl. für Gynäkol., 1912, t. XXXVI, p. 529).
- Mihalkovics (V.)*, Untersuchungen über die Entwicklung des Harn und Geschlechts apparatus des Amnioten (Intern. Monatschr. f. Anat. Histol., t. II, 1885).
- Mulon (P.)*, Sur un corps jaune kystique formé aux dépens d'un ovisac non déhiscé (Arch. d'anat. microsc., 1909, t. XI, p. 110-133).
- Niskoubina (N.)*, Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse (thèse de Nancy, 1908-1909).
- Nogier (Th.) et Lacassagne (Ant.)*, Nocivité des rayons filtrés et non filtrés (Arch. électricité médicale, 1910, p. 699).
- Nunberg (M.)*, Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf parenchymatöse Organen mit besonderer Berücksichtigung der Genitalorgane (Zeitschr. f. Röntgenk. und Radium, 1910, p. 161).
- Okintschitz*, Sur la question de la röntgénisation des ovaires (Journal d'obstétrique et de gynécologie de Saint-Petersbourg, 1906).
- Paladino (G.)*, Ulteriori ricerche sulla distruzione e rinnovamento continuo del parenchyma ovarico nei mammiferi, Napoli, 1887.

- Petitpierre*, Ueber das Eindringen von Granulosazellen durch die zona pellucida von menschlichen Eiern. (Arch. f. Gynäk., 1889, t. XXXV).
- Pflüger* (E.), Die Eierstöcke der Säugetiere und des Menschen, Leipzig, 1863.
- Popoff* (N.), Le tissu interstitiel et les corps jaunes de l'ovaire (Arch. de Biologie, 1911, t. XXVI, p. 483-556).
- Pugnat* (A.), Note sur la régénération expérimentale de l'ovaire (C. R. Soc. de Biologie, 1900, t. LII, p. 265).
- Rabl* (H.), Beitrag zur Histologie des Eierstockes des Menschen und der Säugetiere nebst Bemerkungen über die Bildung von Hyalin und Pigment (Anatom. Hefte, 1898, t. XI, p. 109-220).
- Regaud* (Cl.) et *Policard* (A.), Notes histologiques sur l'ovaire des mammifères (C. R. Assoc. des Anatom., 1901).
- Regaud et Dubreuil* (G.), Recherches sur les cellules interstitielles de l'ovaire chez le lapin (C. R. Assoc. des anatom., 1906).
- Notes diverses sur la glande interstitielle, le corps jaune, le rut, la fécondation chez la lapine, etc... (C. R. Société de Biologie, 1907, p. 780; 1908, vol. I, p. 176, 217, 396, 442, 552, 602, 858, 901; 1908, vol. II, p. 501, 671; 1909, vol. I, p. 139, 257, 299, 413, 828; 1909, vol. II, p. 166, 348).
 - Influence du mâle sur les fonctions ovariennes. Objections à la théorie de Fränkel (Lyon médical, 30 août 1908).
- Regaud* (Cl.), Lésions déterminées par les rayons de Röntgen et de Becquerel-Curie dans les glandes germinales et dans les cellules sexuelles chez les animaux et chez l'homme (Annales d'électrobiologie et de radiologie, août 1908).
- Regaud* (Cl.) et *Nogier* (Th.), Estimation différente des doses de rayons X suivant les divers modes d'éclairage du chromoradiomètre (Arch. d'électricité médicale, 25 novembre 1911).
- Regaud, Nogier et Lacassagne* (Ant.), Sur les effets redoutables des irradiations étendues de l'abdomen et sur les lésions du tube digestif déterminées par les rayons de Röntgen (Arch. d'électricité médicale, 10 octobre 1912).
- Regaud* (Cl.) et *Lacassagne* (Ant.), Sur certaines formations interprétées comme jeunes follicules de Graaf dépourvus d'ovule (C. R. Association des anatomistes, 1911, p. 308).
- La glande interstitielle dans les ovaires de la lapine traitée par les rayons X (C. R. Association des anatomistes, 1911, p. 311).
 - Sur l'évolution générale des phénomènes déterminés dans l'ovaire de la lapine par les rayons X (C. R. Société de Biologie, 1913, p. 601).

- Reifferscheid (K.)*, Histologische Untersuchungen über die Beeinflussung menschlichen und thierischen Ovarien durch Röntgenstrahlen (Zeitschr. f. Röntgenk., 1910, t. XII, p. 233-254).
- Untersuchungen über die Regeneration durch Röntgenstrahlen geschädigter Ovarien (Zeitschr. f. Röntgenk., t. XII, 1911).
- Rosen (Véra)*, Contribution à l'étude de l'influence des rayons X sur les ovaires de la femme (thèse de Lausanne, 1907).
- Roulier (F.)*, L'action des rayons X sur les glandes génitales (thèse de Paris, 1905-1906).
- Russo (A.)*, Modificazioni sperimentali dell' elemento epiteliale dell' ovaia di mammiferi (Atti Accad. dei Lincei, 1906, t. VI, p. 315-384).
- Sainmont (G.)*, Recherches relatives à l'organogenèse du testicule et de l'ovaire chez le chat (Arch. de Biologie, 1905, t. XXII, p. 71-162).
- Schmitz (J.)*, Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der Ovarien (Inaug. Dissert. Bonn, 1889).
- Schotlländer (G.)*, Beitrag zur Kenntniss der Follikelatresie nebst einigen Bemerkungen über die unveränderten Follikel in den Eierstöcken der Säugethiere (Arch. f. Mikr. Anat., 1891, t. XXXVII, p. 192-238).
- Sébilléan (E.)*, Action des rayons X sur la gestation (thèse de Bordeaux, 1906-1907).
- Simon (S.)*, Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Eierstöcke (Zeitschr. f. Röntgenkund. und Radium., 1911, t. XIII, p. 371-379).
- Sobotta (J.)*, Ueber die Bildung der Corpus luteum der Maus (Arch. f. mikr. Anat., 1896, t. XLVII, p. 261-308).
- Ueber die Bildung der Corpus luteum beim Kaninchen (Anat. Hefte, 1897, t. VIII, p. 469-524).
- Specht (O.)*, Mikroskopische Befunde an röntgenisirten Kaninchenovarien (Arch. f. Gynäkol., 1906, t. LXXVIII, p. 458).
- Van der Stricht (O.)*, L'atrésie ovulaire et l'atrésie folliculaire du follicule de de Graaf dans l'ovaire de chauve-souris (Verhandl. der Anat. Gesellsch. in Bonn, 1901, p. 108-121).
- Sur le processus de l'excrétion des glandes endocrines: le corps jaune et la glande interstitielle de l'ovaire (Arch. de Biologie, 1912, t. XXVII, p. 585-722).
- Villemin (F.)*, Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire (thèse de Lyon, 1908).
- C. R. Société de Biologie, 1908 (28 février, 14 mars, 11 avril).

- Wagener (G.-R.)*, Bemerkungen über den Eierstock und den gelben Körper (Arch. f. Anat. und Physiol., 1879, p. 175-200).
- Wädeler (W.)*, Eierstock und Ei, Leipzig, 1875.
- Winiwarter (Von H.)*, Recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des mammifères (lapin et homme) (Arch. de Biologie, 1900, vol. XVII, p. 33-190).
- Winiwarter (Von) et Sainmont*, Ueber die ausschliesslich postfoetale Bildung der definitiven Eier bei der Katze (Anat. Anzeiger, 1908, t. XXXII, p. 613).
- Nouvelles recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des mammifères (chat) (Arch. de Biologie, 1908-1909, t. XXIV, p. 165-276).
- Zaretsky (S.-G.)*, X atrophie expérimentale des ovaires et ses résultats (Journal d'obstétrique et de gynécologie de Saint-Pétersbourg, 1908, p. 1401-1485).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Coup d'œil sur l'histogénèse et la structure générale de l'ovaire des mammifères.</i>	11
I. Organogénèse et histogénèse de l'ovaire	11
a) Stade indifférent	12
b) Stade de différenciation	12
II. Ovogénèse.	16
a) Période de multiplication	17
b) Période d'accroissement	18
c) Période de maturation	19
III. Aspect de l'ovaire chez la lapine impubère	19
IV. Aspect de l'ovaire chez la lapine adulte.	20
V. Examen macroscopique de l'ovaire de la lapine	23
CHAPITRE II. — <i>Les travaux antérieurs relatifs à la roëntgénisation des ovaires</i>	26
CHAPITRE III. — <i>Technique.</i>	43
I. Conditions de la radioexpérimentation	43
II. Choix d'un animal d'expérience.	45
III. Technique radiologique	46
a) Dosage quantitatif des rayons	46
b) Dosage qualitatif des rayons.	48
c) Instrumentation	50
d) Protection de la peau et des organes voisins	51
IV. Technique expérimentale	53
V. Technique histologique	55
CHAPITRE IV. — <i>Observations et expériences</i>	57
CHAPITRE V. — <i>Evolution générale des phénomènes ovariens après l'irradiation.</i>	90
1 ^{re} période : disparition des follicules lésés	91
2 ^e période : régression de la glande interstitielle et inhibition des follicules éventuellement épargnés.	93

3 ^e période : reconstitution de la glande interstitielle.	95
4 ^e période : évolution des follicules éventuellement épargnés	96
5 ^e période : stérilisation roentgénienne des ovaires. .	98
CHAPITRE VI. — <i>Phénomènes régressifs déterminés par les rayons X dans les follicules.</i>	102
I. Les follicules dans l'ovaire normal	102
II. L'atrésie folliculaire physiologique	106
III. L'atrésie folliculaire roentgénienne	112
a) Follicules primaires	114
b) Follicules à épithélium paucistratifié.	119
c) Follicules à épithélium multistratifié.	129
d) Follicules achevés	135
e) Variations de l'atrésie roentgénienne avec la quantité des rayons. Conclusions	141
CHAPITRE VII. — <i>Evolution progressive des follicules épargnés par l'irradiation.</i>	145
1 ^o Follicules à évolution normale.	146
2 ^o Follicules à évolution anormale	147
CHAPITRE VIII. — <i>Corps jaune et rayons X</i>	150
I. Histogénèse du corps jaune	151
II. Action des rayons X sur les corps jaunes	156
a) Action des rayons X sur les corps jaunes constitués. .	157
b) Evolution des corps jaunes succédant à un follicule irradié	158
c) Follicules hémorragiques non rompus, néanmoins transformés en corps jaunes	158
d) Evolution des corps jaunes succédant à des vésicules de de Graaf irradiées quelques heures après l'accouplement	161
III. Mode de disparition des corps jaunes.	162
CHAPITRE IX. — <i>Les formations épithéliales non folliculaires de la zone corticale de l'ovaire.</i>	165
I. L'épithélium ovarien	165
a) La question de la néoformation des ovules dans l'ovaire adulte.	165
b) Effets de l'irradiation sur l'épithélium ovarien . .	173
II. Les invaginations épithéliales de l'ovaire adulte. . . .	175
a) Les invaginations.	175
b) Les follicules sans ovule	177
CHAPITRE X. — <i>Effets produits par les rayons X sur la glande interstitielle.</i>	187
I. Origine et nature de la glande interstitielle	187

II. La glande interstitielle dans l'ovaire de la lapine. . .	192
III. Action des rayons X sur la glande interstitielle . . .	194
IV. Déduction d'histophysiologie normale.	200
CHAPITRE XI. — <i>Variations et conditions de la vulnérabilité röntgénienne des cellules dans l'ovaire</i>	203
CHAPITRE XII. — <i>Quelques faits concernant la physiologie de de l'appareil génital chez les lapines irradiées</i> . .	209
CHAPITRE XIII. — <i>Application à la thérapeutique humaine des données fournies par la röntgénisation expéri- mentale des ovaires.</i>	220
1 ^o Irradiation des ovaires chez la chienne.	221
2 ^o Irradiation des ovaires chez la femme	226
3 ^o Action des rayons X sur la grossesse	233
CONCLUSIONS	237
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	245

